ILUSION DE UN ESPACIO INFINITO • ALAN TURING • BIOCATALIZADORES • NUEVOS TELESCOPIOS

INVESTIGACION y CIENCIA

JUNIO 1999
800 PTA. 4,81 EURO

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

INFORME ESPECIAL

FORMACION DE NUEVOS ORGANOS



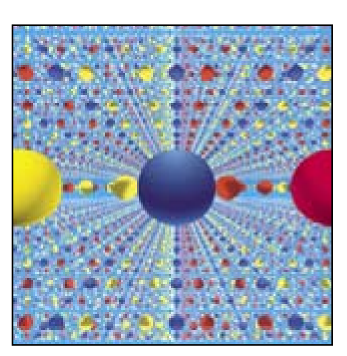
00273
9 770210 136004



Junio de 1999 Número 273

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

SECCIONES



Portada: Bryan Christie

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
6-9	Bryan Christie
10	Bryan Christie; fuente: Jeffrey R. Weeks
11	Bryan Christie; fuente: Jean-Pierre Luminet
12	Bryan Christie; fuente: Jeffrey R. Weeks
13	Jeffrey R. Weeks
14	W. Heffer and Sons Ltd., Cambridge, Inglaterra
17	Tom Moore (*dibujos*); King´s College Modern Archives, Biblioteca de la Universidad de Cambridge (*arriba*); Peter Arnold, Inc. (*abajo, derecha*)
18-19	Princeton Archives (*izquierda*); Tom Moore (*dibujos*)
20-25	Andy Ryan
26-27	Andy Ryan (*izquierda y centro*); Peter Michaud, *Gemini Observatory* (*derecha*)
40-45	Barry Ross
47-55	Francisco J. Plou, Miguel Alcalde y Antonio Ballesteros
57	Anita Kunz
59	Grant Jerding
60	Prasad Shastri e Ivan Martin, Instituto de Tecnología de Massachusetts
61	Advanced Tissue Sciences, Inc. (*arriba*); Laurie Grace (*a* y *f*), Keith Kasnot (*b-e*)
62-63	Keith Kasnot
64	Cynthia Turner
65	James A. Thomson
66	Yorgos Nikas (*micrografía*); Laurie Grace (*dibujo*)
67	Jason Burns *Phototake*
68	Michael G. Klug y Loren J. Field
69	Terrence Deacon
70	Roberto Osti
71	Cytotherapeutics
72	Circe Biomedical (*máquina*); Sam Ogden (*detalle*); Roberto Osti (*dibujo*)
74	Sam Odgen (*fotografías*); Laurie Grace (*siluetas*); Dispositivos cortesía de Patrick Aebischer (*microcápsulas*), Theracyte (*macrocápsula superior*); Cytotherapeutics (*macrocápsula inferior*); Circe Biomedical (*flow-Through device*)
75	Patrick Aebischer
76	Richard Hunt
77-78	Organogenesis, Inc.
79	Advanced Tissue Sciences, Inc.
81	Sam Ogden
82-83	Gordana Vunjak-Novakovic y Lisa Freed, *M.I.T.* (*arriba*); Ulrich A. Stock (*abajo*)
84-85	Daniels & Daniels
86-87	Matt Collins
88	Dusan Petricic
96	George Retseck

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Juan Pedro Campos: *¿Es finito el espacio?*; Luis Bou: *Un Alan Turing desconocido, Fabricación de un circuito integrado* y *Juegos matemáticos*; Terence Mahoney: *Una nueva ventana se abre al cosmos*; José M.ª Valderas Martínez: *Neoformación de órganos, Células madre embrionarias en medicina* y *Nexos*; Esteban Santiago: *Implantes celulares*; Ana M.ª Rubio: *Piel bioartificial: Así nació Organogenesis* y *Bioingeniería de la dermis*; Juan Carlos Rodríguez Rubio: *Ingeniería de tejidos: urdimbre polimérica*; J. Vilardell: *Hace..., Taller y laboratorio* e *Ideas aplicadas*; Angel Garcimartín: *Perfiles*.

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
EDICIONES José María Valderas, *director*
ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (España)
Teléfono 93 414 33 44 Telefax 93 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
BOARD OF EDITORS Michelle Press, *Managing Editor*; Philip M. Yam, *News Editor*; Ricki L. Rusting, *Senior Associate Editor*; Timothy M. Beardsley y Gary Stix, *Associate Editors*; W. Wayt Gibbs, *Senior Writer*; Kristin Leutwyler, *On-Line Editor*; Mark Alpert, Carol Ezzell, Alden M. Hayashi, Madhusree Mukerjee, George Musser, Sasha Nemecek y Glenn Zorpette, *Editors;* Marguerite Holloway, Steve Mirsky y Paul Wallich, *Contributing Editors*
PRODUCTION Richard Sasso
CHAIRMAN AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley
CO-CHAIRMAN Rolf Grisebach
PRESIDENT Joachim P. Rosler

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 93 414 33 44
Fax 93 414 54 13

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	8.800 pta.	16.000 pta.
	52,89 euro	96,16 euro
Extranjero	11.150 pta.	20.700 pta.
	67,01 euro	124,41 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pta. 4,81 euro
Extraordinario: 1.000 pta. 6,01 euro

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Aragoneses, 18 (Pol. Ind. Alcobendas)
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 91 484 39 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona
Teléfono 93 414 33 44

PUBLICIDAD

GM Publicidad
Francisca Martínez Soriano
Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.
28009 Madrid
Tel. 91 409 70 45 – Fax 91 409 70 46

Cataluña y Baleares:
Miguel Munill
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona
Tel. 93 321 21 14
Fax 93 414 54 13



ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocromos reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6ª planta, 3ª puerta - 08005 Barcelona
Imprime Rotocayfo, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

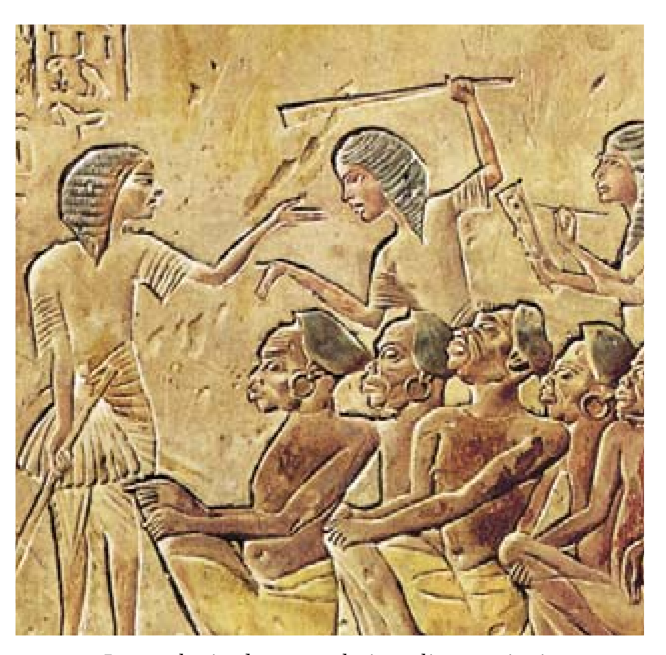
Printed in Spain - Impreso en España

HACE...

...cincuenta años

TÉCNICA NEUROLÓGICA. «Dos fisiólogos de la Universidad de Chicago, Ralph W. Gerard y Robert T. Tschirgi, han conseguido mantener viva y activa la médula espinal de una rata fuera del cuerpo del animal. Introducida en una cubeta tras la disección, se la alimenta con sangre o con un nutriente artificial a través de sus propias arterias espinales. Gerard y Tschirgi han descubierto cinco sustancias que suministran energía a las neuronas. (Hasta ahora se consideraba a la glucosa como la única fuente energética.) Han demostrado asimismo que la función de la médula espinal (en contraste evidente con las teorías aceptadas acerca de la función cerebral) puede restablecerse transcurridos incluso 30 minutos de privación de oxígeno o glucosa.»

LA ESCLAVITUD EN LA ANTIGÜEDAD. «Con toda razón, desde hace siglo y medio el mundo civilizado ha venido considerando la esclavitud una degradación de los valores humanos, además de una estupidez económica y social. Pero, por otro lado, a lo largo de los 3000 años precedentes a la era cristiana no se planteó ningún escrúpulo ético en la legislación establecida para controlar los sistemas esclavistas, fuera en la antigua Babilonia, entre los hititas, los asirios o entre los hebreos del Antiguo Testamento. En la ilustración se reproduce un bajorrelieve de la tumba del faraón Harmhab, que vivió en torno al 1350 a.C. En él se muestra a un grupo de cautivos negros custodiados por soldados egipcios. A la derecha un escriba lleva la cuenta de los prisioneros, capturados por Harmhab tras una de sus expediciones militares por los países vecinos.»



La esclavitud en un bajorrelieve egipcio

...cien años

MENTE Y MEDICINA. «El eminente alienista de Nueva York doctor Edward C. Spitza acaba de ofrecer ejemplos extraordinarios del poder de la sugestión mental. ‘En los casos más graves de histeria’, afirma, ‘cuando la mitad exacta del cuerpo pierde la sensibilidad, puede depositarse un trozo de papel tintado sobre la mitad sensible; entonces, al sugerir que se trata de un emplasto de mostaza, sobre el lugar correspondiente del lado insensible aparece una zona enrojecida.’ En casos similares, tales ampollas han dejado cicatrices perennes. Es muy posible que la profesión médica no sea consciente de cuánto podría beneficiarse de la sugestión mental.»

TIEMPO, TRANSPORTE Y BENEFICIOS. «Una comparación auténtica de los costos relativos de explotación de la tracción por cable, eléctrica y equina en los tranvías urbanos revela la notable superioridad de la electricidad sobre el caballo y sobre el cable, no sólo en capacidad de transporte sino también en economía. El uno de enero de 1893 toda la red de tranvías de Nueva York funcionaba con tracción equina. Los informes más recientes muestran que la compañía explota el 27,2 por ciento de su kilometraje por el sistema de cable, el 33,7 por ciento por tracción equina y el 39,1 por ciento está electrificado, con unos gastos de explotación por kilómetro de 10,97, 11,18 y 6,29 centavos respectivamente. Ello invalida la idea tan asentada de que la economía de la tracción eléctrica hay que buscarla en la mayor velocidad que imprime a los coches.»

MEDICINA MESOPOTÁMICA. «Hasta no hace mucho, las únicas pruebas acerca de los conocimientos médicos en la Babilonia y la Asiria de la antigüedad se limitaban a las tabletas cuneiformes de magia, conjuros contra las enfermedades y los demonios que se suponían las provocaban. Sin embargo, el doctor Christopher Johnston ha descubierto, procedentes de la biblioteca de Asurbanipal, varias cartas escritas por médicos. Una de ellas, muy interesante, podría describir una erisipela facial [una infección estreptocócica]: ‘Los ojos enfermos de este pobre hombre mejoran. Le había aplicado un vendaje cubriéndole la cara. Ayer, al deshacer la venda que lo sujetaba, retiré el apósito. Hallé pus del tamaño de la punta de un meñique. Todo está bien. Que el corazón de mi Señor el Rey se regocije.’»

...ciento cincuenta años

OPOSICIÓN AL ROZAMIENTO. «Los señores R. L. y B. F. Stevens han construido una nave de hierro que actualmente se encuentra en Nueva York para comprobar el fundamento de su nueva invención, que han patentado. La idea consiste en aplicar aire a la superficie sumergida de una embarcación en movimiento y de ese modo interponer, sea por abastecimiento continuo o intermitente, una capa de aire entre la superficie sumergida del barco y el agua, con el propósito de reducir el rozamiento del agua.»

ROPAS DE VIDRIO. «En el Instituto Politécnico de Londres se exhibe una libra de vidrio, hilada por vapor hasta una longitud de más de 6400 km y que se ha tejido con seda para conseguir unas hermosas prendas y tapices.»

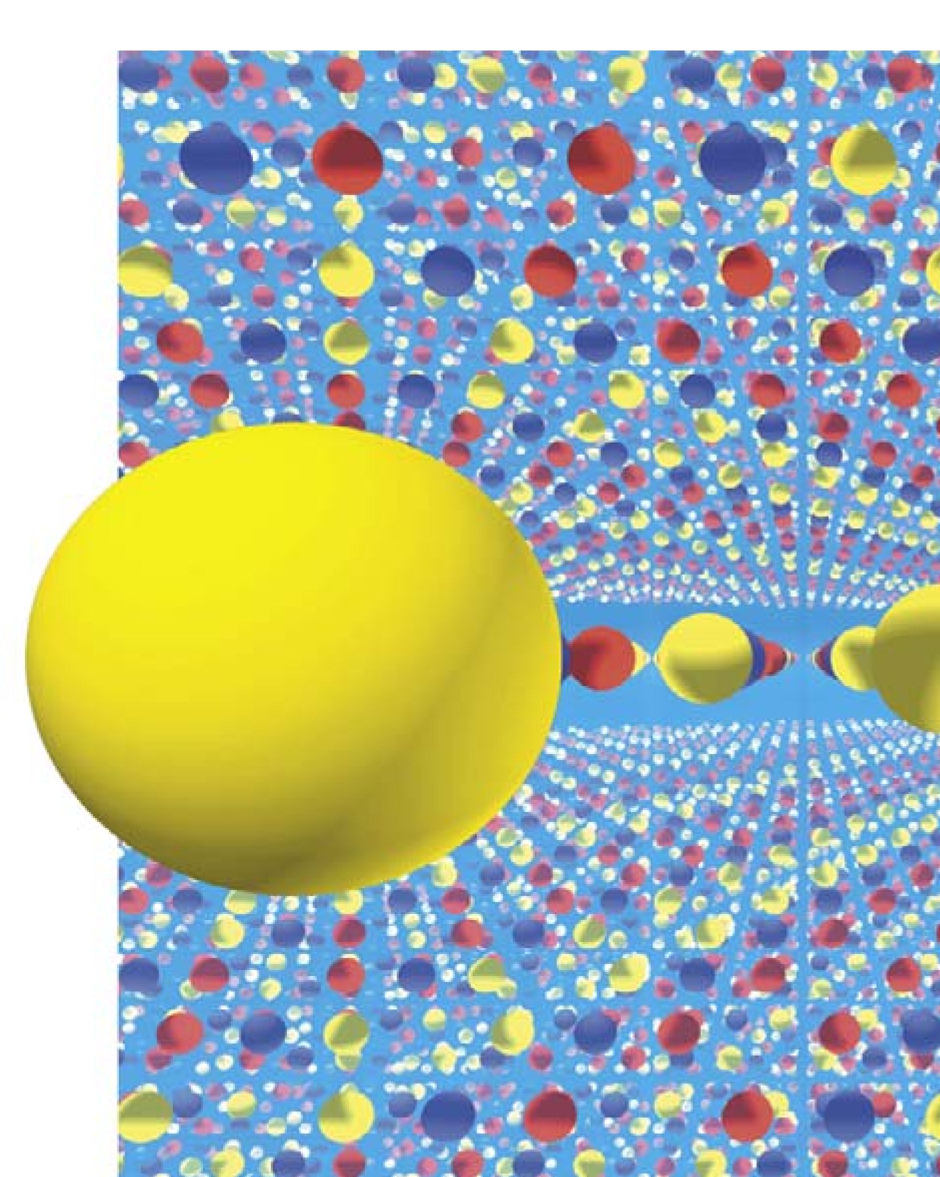
¿Es finito el espacio?

Suele darse por sentada la infinitud del cosmos. Podría ésta ser mera ilusión. Próximas mediciones resolverán, a buen seguro, un problema muy viejo en la historia del pensamiento y la ciencia

Jean-Pierre Luminet,
Glenn D. Starkman
y Jeffrey R. Weeks

En una noche clara, mirando el cielo, nos parece que no tiene fin lo que podríamos ver, estrellas y galaxias sin cuento. Se nos aparecería radiante de luz la oscuridad que hay entre ellas, si la contemplásemos con un telescopio sensible. Cierto es que la edad del universo y la velocidad de la luz limitan el volumen observable. Pero con tiempo suficiente, ¿no podríamos ir viendo cada vez más lejos, percibiendo nuevos fenómenos, nuevas galaxias?

Quizá no. Igual que en una sala de espejos, a lo mejor es un engaño la aparente infinitud del universo. El cosmos podría ser finito. La ilusión de infinidad se debería a que la luz rodease el espacio entero, más de una vez quizás, y creara así múltiples imágenes de cada galaxia. La Vía Láctea no sería una excepción; por raro que parezca, en los cielos habría copias de la Tierra tal y como era en épocas anteriores. Con el transcurso del tiempo los astrónomos irían observando la evolución de las galaxias y buscando nuevos espejismos. Pero al

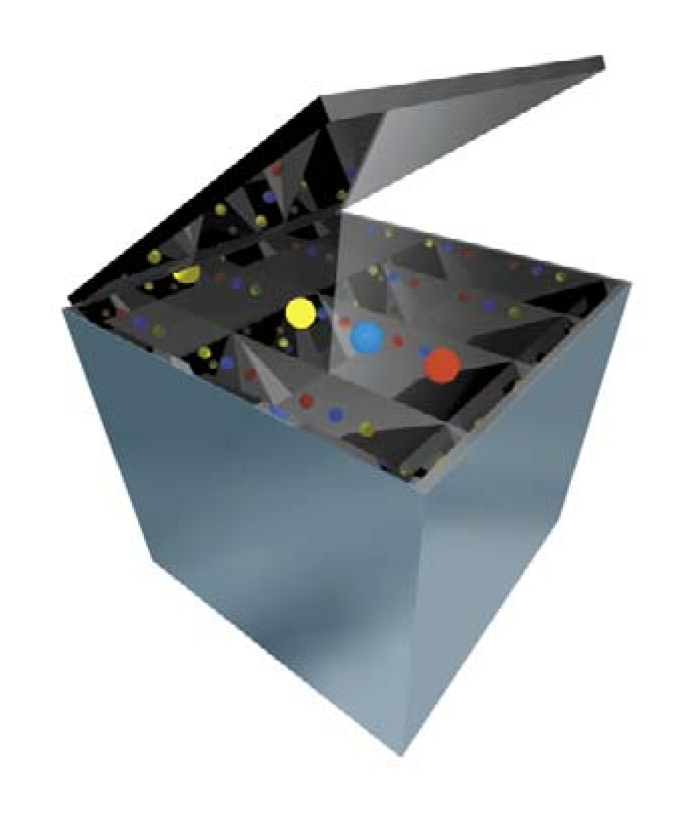


1. LA "CAJA DE INFINITO" nos da una idea de cómo un cosmos finito puede parecer que no tiene fin. La caja contiene sólo tres bolas, pero los espejos que tapizan sus paredes producen un número infinito de imágenes. En el universo real no hay frontera que refleje la luz. La multiplicidad de imágenes se produciría al rodear, una y otra vez, los rayos de luz el universo. A partir del patrón de imágenes repetidas podría deducirse el tamaño y configuración reales del universo.

final no entraría nuevo espacio en su campo visual. Lo habrían visto ya todo.

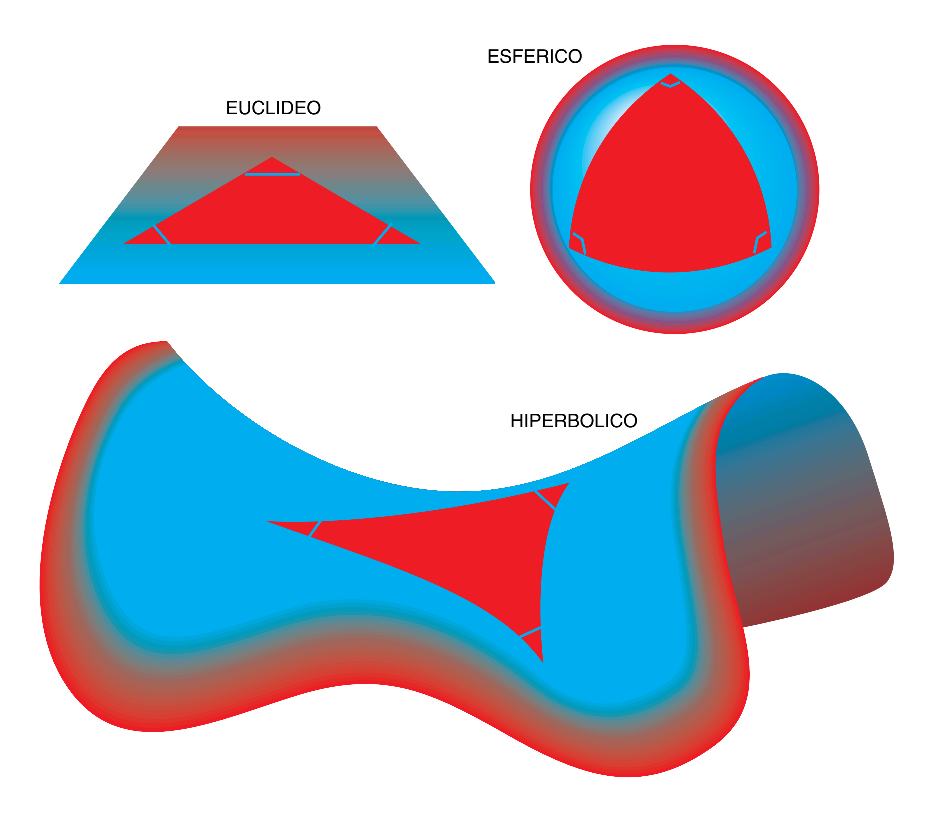
Una de las disputas más antiguas en filosofía gira en torno a la finitud o infinitud del universo. Es un error frecuente creer que se ha zanjado ya en favor de la infinitud. El razonamiento que se esgrime y repite en los manuales saca una conclusión indebida de la teoría general de la relatividad. Según ésta, el espacio es un medio dinámico que se curva de una forma, entre tres posibles a tenor de la distribución de materia y energía en su seno. Puesto que estamos inmersos en el espacio, no podemos ver la flexión directamente, sólo percibirla a través de la atracción gravitatoria y la distorsión geométrica de las imágenes. Para determinar cuál es, de esas tres, la geometría del universo, se recurre a la densidad de la materia y energía del cosmos. Parece que es demasiado baja para que arquee el espacio y lo cierre sobre sí mismo (para que su geometría sea "esférica"). Por tanto, el espacio ha de tener, bien la geometría euclídea que nos es familiar, la de un plano, bien una "hiperbólica", la de una silla de montar. La primera impresión es que un universo así se extiende sin fin.

Ante esta conclusión podría sostenerse que el universo fuera esférico pero tan grande, que la parte observable pareciese euclídea, a la manera en que una parte pequeña de la superficie terrestre se nos antoja plana. De mayor alcance es el problema de que la relatividad sea una teoría local. Predice la curvatura de cada pequeño volumen de espacio —su geometría— a partir de la



materia y de la energía que contenga. Ni la relatividad ni las observaciones cosmológicas corrientes dicen nada acerca de cómo se unen esos volúmenes y le dan al universo su configuración global, es decir, su topología. Las tres geometrías cósmicas verosímiles son compatibles con muchas topologías distintas. Así, la relatividad describiría un toro (una forma de rosquilla) y un plano con las mismas ecuaciones, pese a que el toro sea finito y el plano infinito. La determinación de la topología requiere tener en cuenta físicamente algo más que la relatividad.

Suele aceptarse que el universo es, al igual que un plano, "simplemente conexo", lo que quiere decir que la luz dispone de un solo camino directo para ir de una fuente a un observador. Un universo, euclídeo o hiperbólico, simplemente conexo sería infinito. Cabe, sin embargo, que el universo sea "múltiplemente conexo", como un toro; habría entonces muchos caminos diferentes. Un observador vería imágenes múltiples de cada galaxia y sería muy fácil que las interpretase equivocadamente como galaxias distintas en un espacio sin fin, tal y como el visitante de una sala de espejos sufre la ilusión de que está viendo una gran multitud.



2. LA GEOMETRIA LOCAL del espacio puede ser euclídea, esférica o hiperbólica, únicas opciones compatibles con la simetría observada del cosmos. Los ángulos de un triángulo suman exactamente 180 grados en el plano euclídeo, más de 180 en la superficie esférica y menos en la hiperbólica (silla de montar). La geometría local determina el movimiento de los objetos, pero no describe el mecanismo de conexión entre volúmenes para dar al universo su configuración global.

Un espacio múltiplemente conexo no es mero capricho matemático. Algunas teorías de la unificación de las fuerzas fundamentales de la naturaleza hasta lo prefieren. Por ahora no lo contradice ninguna observación. En los últimos años han florecido las investigaciones sobre la topología cósmica. Las nuevas observaciones quizás ofrezcan una respuesta definitiva.

Muchos esperan que el universo sea finito. En parte por comodidad. A la mente le cuesta menos abarcar lo finito que lo infinito. Dos líneas de argumentación apoyan la finitud; la primera guarda relación con un experimento mental concebido por Isaac Newton y retomado por George Berkeley y Ernst Mach. Abordando las causas de la inercia, Newton imaginó dos cubos medio llenos de agua. El primero está quieto, lisa la superficie del agua. El segundo gira deprisa, la superficie es cóncava. ¿Por qué?

La respuesta ingenua atribuye el fenómeno a la fuerza centrífuga. Pero, ¿cómo sabe el segundo cubo que está girando? En concreto, ¿qué define el sistema de referencia inercial, respecto al cual el segundo cubo gira y el primero no? La respuesta de Berkeley y de Mach es que toda la materia del universo proporciona en su conjunto el marco de referencia. El primer cubo está en reposo con respecto a las galaxias lejanas; por eso, su superficie permanece plana. El segundo gira con respecto a esas galaxias, así que su superficie es cóncava. Si no hubiese galaxias remotas, no habría razón para preferir un marco de referencia a otro. La superficie de ambos cubos debería permanecer lisa y, por tanto, no haría falta una fuerza centrípeta que mantuviera la rotación. En pocas palabras: no habría inercia. Mach infirió que la magnitud de la inercia que experimenta un cuerpo es proporcional a la cantidad total de materia del universo. Un universo infinito causaría una inercia infinita. Nada podría moverse.

Además del argumento de Mach, hay unos trabajos preliminares de cosmología cuántica que pretenden describir la formación espontánea del universo a partir de la nada. Algunas de estas teorías predicen que un universo de volumen reducido es más probable que otro de volumen grande. La probabilidad de que llegase a existir un universo infinito sería nula. Hablando sin demasiada precisión: su energía sería infinita, y ninguna fluctuación cuántica podría reunir tanta.

Históricamente, la idea de un universo finito choca con un obstáculo. Parece que ha de tener un borde. Aristóteles arguyó que el universo es finito porque para fijar un marco de referencia absoluto, que era importante en su concepción del mundo, hacía falta una frontera. Quienes le criticaban se preguntaban qué pasaba en el borde. No hay borde sin que haya otro lado. Así que ¿por qué no redefinir "el universo" de manera que incluyese el otro lado? Georg F. B. Riemann resolvió este quebradero de cabeza a mediados del siglo XIX. Propuso como modelo del cosmos la hiperesfera: la superficie tridimensional de una

bola tetradimensional, lo mismo que una esfera corriente es la superficie bidimensional de una bola tridimensional. Fue el primer ejemplo de un espacio que, siendo finito, carece de la problemática frontera.

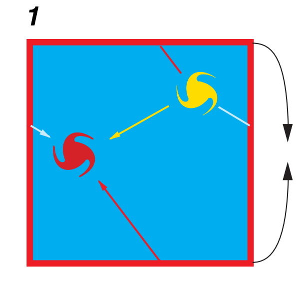
Cabría aún preguntarse qué hay fuera del universo. Pero esta pregunta presupone que la realidad física definitiva ha de ser un espacio euclídeo de cierto número de dimensiones. Es decir, presupone que, si el espacio es una hiperesfera, habrá de alojarse en un hiperespacio euclídeo tetradimensional desde cuyos extramuros podríamos mirarlo. Ahora bien, la naturaleza no tiene por qué amoldarse a esa hipótesis. Sería perfectamente aceptable que el universo fuese una hiperesfera y no estuviese inmerso en un espacio de más dimensiones. Puede que sea difícil visualizar semejante objeto porque estamos acostumbrados a ver las formas desde fuera. Nada obliga a que haya un “exterior”.

Para finales del siglo XIX los matemáticos habían descubierto diversos espacios finitos sin fronteras. En 1900 Karl Schwarzschild llamó la atención sobre su interés. En un anexo a un artículo que publicó en *Vierteljahrschrift der Astronomischen Gesellschaft* retó a sus lectores:

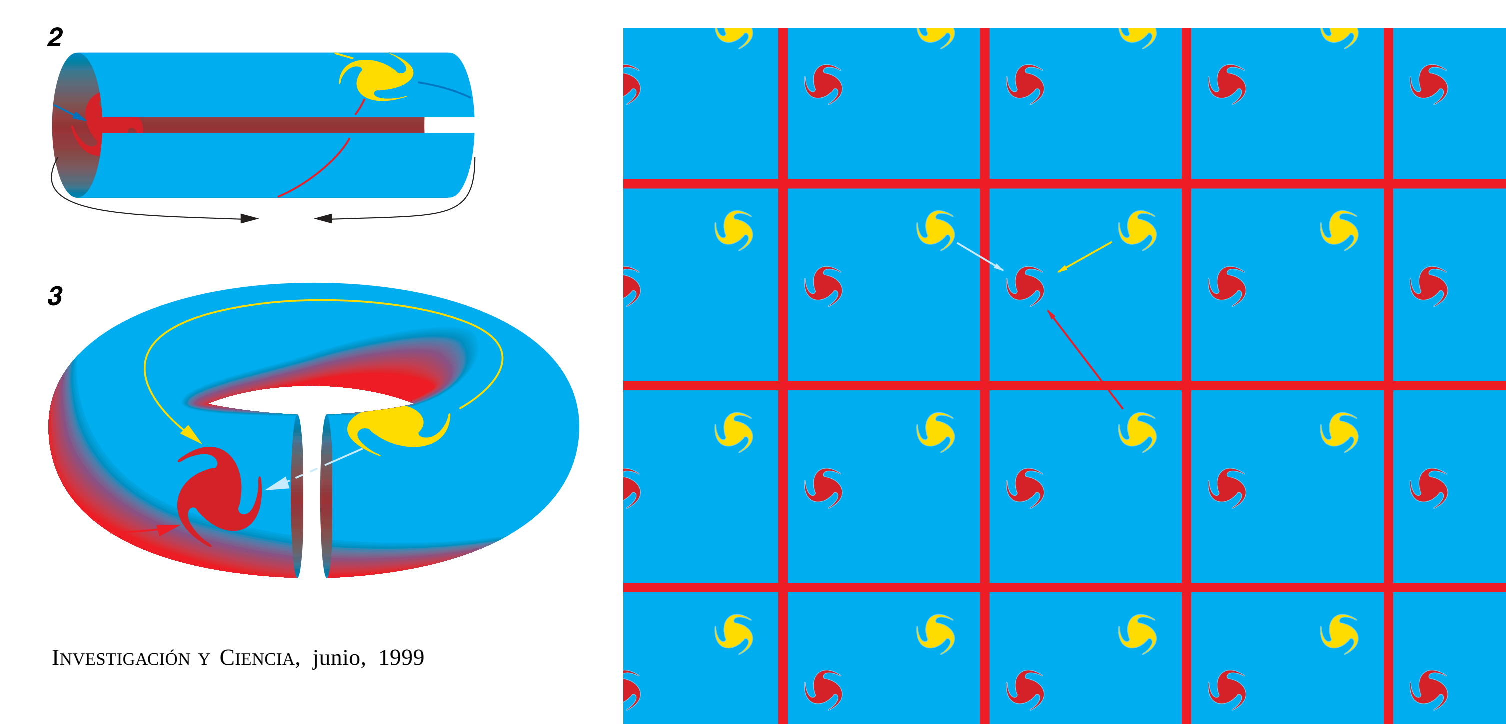
> Imaginen que a consecuencia de una experiencia astronómica enormemente ampliada se viese que el universo entero consiste en un número incontable de copias de nuestra Vía Láctea, que el espacio infinito podía dividirse en cubos, cada uno de los cuales contenía una copia exacta de la Vía Láctea. ¿Nos aferraríamos al supuesto de que se trataría de una infinidad de repeticiones idénticas del mismo mundo?... Seríamos mucho más felices concibiendo que esas repeticiones eran ilusorias, que el espacio tenía unas propiedades conectivas peculiares, de manera que si saliésemos de un cubo cualquiera por un lado volveríamos de inmediato a entrar en él por el opuesto.

El ejemplo de Schwarzschild ilustra la construcción mental de un toro a partir del espacio euclídeo. En dos dimensiones se empieza con un cuadrado y se identifican los lados opuestos como uno solo. (Ocurre eso en muchos videojuegos, el venerable Asteroides por ejemplo, donde una nave espacial sale por el lado derecho de la pantalla y reaparece en el izquierdo.) Aparte de las interconexiones entre los lados, el espacio es igual que antes. Los ángulos de los triángulos suman 180 grados, los haces paralelos de rayos láser no se cortan nunca, etcétera; se cumplen las reglas de la geometría euclídea. A primera vista, el espacio parece infinito a quienes viven en él, porque no hay límites observables. Si no rodea el universo y vuelve a encontrar los mismos objetos, la nave no podría decir si está en un toro. En tres dimensiones se empieza con un bloque cúbico de espacio y se pegan sus caras opuestas para formar un toro tridimensional.

El toro bidimensional euclídeo es topológicamente equivalente a la superficie de una rosquilla. Pero no puede residir en nuestro espacio euclídeo tridimensional. Las rosquillas sí, porque se las dobla de manera que por fuera tengan una geometría esférica y alrededor del agujero, una hiperbólica.



3. EL ESPACIO EN FORMA DE ROSQUILLA, más apropiadamente denominada toro-2 euclídeo, es un cuadrado plano cuyos lados opuestos están conectados (*1*). Cualquier cosa que cruce un lado reaparece por el opuesto. Aunque esta superficie no puede existir dentro de nuestro espacio tridimensional, puede construirse una versión distorsionada pegando el lado de arriba y el de abajo (*2*) y doblando el cilindro resultante hasta convertirlo en un anillo (*3*). A los observadores de la galaxia roja que se ha pintado aquí el espacio les parecerá infinito porque su línea de visión no acaba nunca (*abajo*). La luz de la galaxia amarilla les llegará a lo largo de varios caminos diferentes, así que verán más de una imagen de ella. Un toro-3 euclídeo se construye a partir de un cubo, no de un cuadrado.



Sin esa curvatura no podríamos percibir desde fuera la rosquilla.

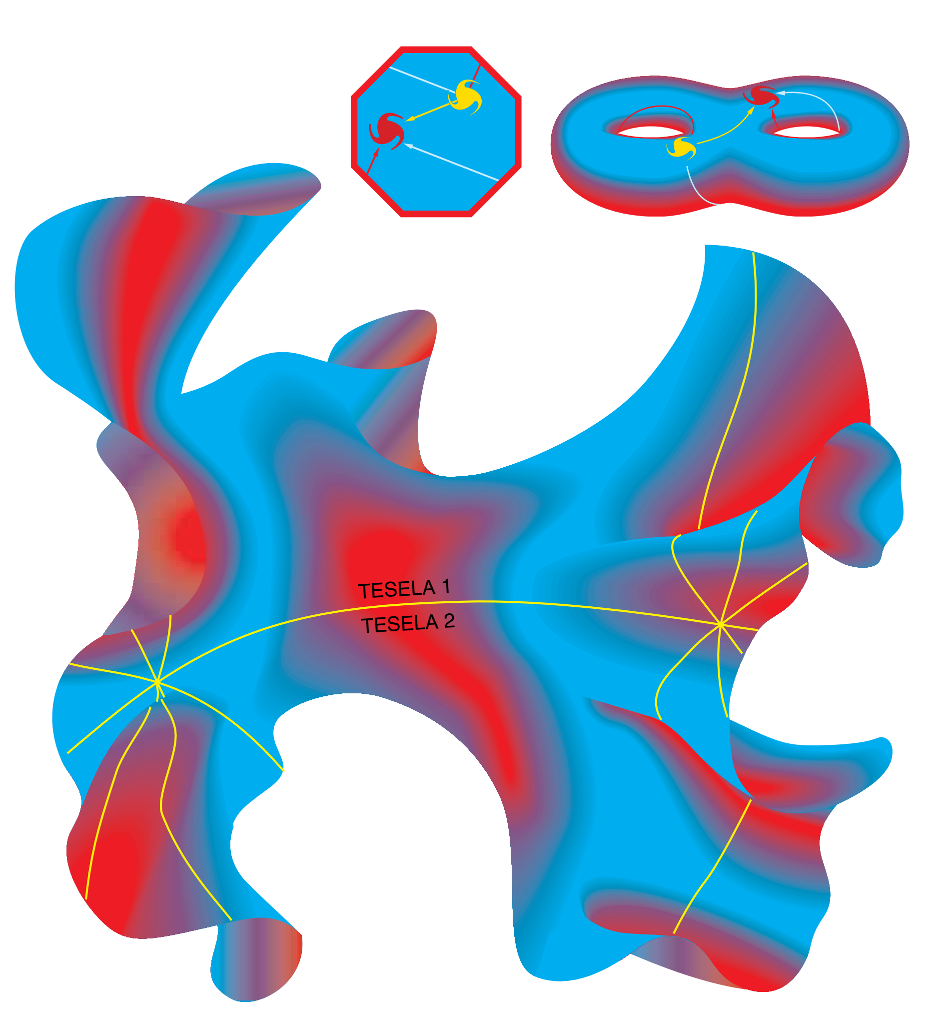
Cuando Albert Einstein publicó su primer modelo relativista del universo en 1917, lo asoció a la hiperesfera de Riemann. En aquellos años la topología del espacio constituía un tema de confrontación. Aleksander Friedmann generalizó enseguida el modelo de Einstein para que incluyera universos en expansión y espacios hiperbólicos. De sus ecuaciones siguen viviendo los cosmólogos. Señaló que las ecuaciones de su modelo hiperbólico valían lo mismo para universos finitos que para el infinito ordinario, observación desconcertante, pues no se conocían en aquel entonces ejemplos de espacios hiperbólicos finitos.

Cómo puede ser finito un espacio hiperbólico constituye, sin duda, la cuestión más correosa de cuantas se abordan en topología cósmica. Por simplicidad, imagínese un universo bidimensional. Repitamos el procedimiento de construcción de un toro-2, pero empecemos con una superficie hiperbólica. Recórtesele un octógono regular e identifíquense pares de lados opuestos, de forma que lo que salga del octógono por un lado vuelva por el opuesto. Sirve también una pantalla de Asteroides octogonal. Este es un universo múltiplemente conexo, cuya topología equivale a la de una rosquilla con dos agujeros. Un observador situado en el centro del octógono vería las imágenes más próximas de sí mismo en ocho direcciones diferentes. Se produce la ilusión de un espacio hiperbólico infinito, aunque la verdad es que se trata de un universo finito. En tres dimensiones son posibles construcciones similares, pero cuesta más representarlas visualmente. Una consiste en recortar un poliedro sólido de un espacio hiperbólico tridimensional y pegar pares de caras, de manera que cualquier objeto que salga por una retorne por el punto correspondiente de la opuesta.

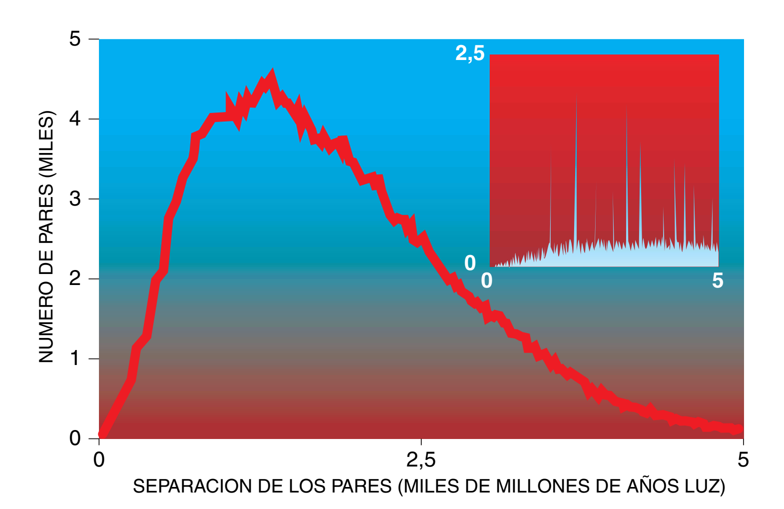
Hay que fijarse bien en los ángulos del octógono. En una superficie plana, los ángulos de un polígono no dependen de su tamaño. Grande o pequeño, todo octógono regular tiene ángulos interiores de 135 grados. En una superficie curvada, en cambio, los ángulos varían con el tamaño. En una esfera crecen con el polígono, mientras que en una superficie hiperbólica decrecen. La anterior construcción requiere un octógono del tamaño justo para que los ángulos tengan 45 grados y al identificar los lados opuestos los ocho vértices se encuentren en un solo punto y el ángulo total sea de 360 grados. Esta sutileza explica por qué la construcción no vale para un octógono plano; en la geometría euclídea ocho vértices de 135 grados no pueden encontrarse en un solo punto. El universo bidimensional obtenido al identificar los lados opuestos de un octógono ha de ser hiperbólico. La topología determina la geometría.

El tamaño del polígono o poliedro se mide en relación a la única escala de longitud geométricamente significativa en el espacio: el radio de curvatura. Una esfera, por ejemplo, puede adquirir cualquier tamaño físico (en metros, digamos), pero su superficie valdrá siempre 4π veces el cuadrado de su radio, es decir, 4π radianes al cuadrado. El mismo principio se aplica al tamaño de una topología hiperbólica; para ella también se define el radio de curvatura. La topología hiperbólica más compacta, descubierta por uno de nosotros (Weeks) en 1985, puede construirse identificando pares de caras de un poliedro de 18 caras. Su volumen es de aproximadamente 0,94 radianes cúbicos. A partir de poliedros mayores se generan otras topologías.

El universo puede, a su vez, medirse en radianes. Diversas observaciones astronómicas coinciden en que la densidad de materia del cosmos es sólo un tercio de la necesaria para que el espacio sea euclídeo. Ahora bien, o una constante cosmológica aporta la diferencia o el universo presenta una



4. EL ESPACIO HIPERBOLICO FINITO se forma con un octógono cuyos lados opuestos están conectados. Cualquier cosa que cruce un lado volverá a entrar por el opuesto (*arriba a la izquierda*). Topológicamente, el espacio octogonal es equivalente a una rosquilla con dos agujeros (*arriba a la derecha*). Unos observadores que viviesen en la superficie verían una red octogonal infinita de galaxias, que sólo puede dibujarse en una variedad hiperbólica, extraña superficie combada en la que cada punto adopta la geometría de una silla de montar (*abajo*).



5. LAS DISTANCIAS entre los cúmulos de galaxias no muestran el patrón que se esperaría si el universo fuese finito e interconectado: unos picos muy finos a distancias relacionadas con el tamaño real del cosmos (*recuadro*). Pero los autores sólo estudiaron los cúmulos que están a menos de unos dos mil millones de años luz de la Tierra. El universo podría estar incluso interconectado a escalas mayores.

geometría hiperbólica cuyo radio de curvatura es de 18.000 millones de años luz. En el último caso el universo observable tiene un volumen de 180 radianes cúbicos, que es sitio bastante para 200 de los poliedros de Weeks. En otras palabras, si el universo tiene la topología de Weeks, su volumen será sólo un 0,5 por ciento de lo que parece. A medida que el espacio se expande uniformemente, sus proporciones no cambian y, por tanto, la topología permanece constante.

Casi todas las topologías requieren geometrías hiperbólicas. En dos dimensiones un espacio euclídeo finito ha de tener la topología de un toro-2 o la de una botella de Klein; en tres dimensiones sólo hay 10 posibilidades euclídeas, el toro-3 y nueve variaciones simples de él (por ejemplo, pegar las caras opuestas con un cuarto de giro o con una reflexión, en vez de hacerlo de manera directa). Hay, por contra, innumerables topologías posibles para un universo hiperbólico tridimensional.

Pese a la plétora de posibilidades, los cosmólogos de los años veinte se sintieron incapacitados para medir directamente la topología del universo. Acabaron desinteresados por la cuestión. Entre 1930 y 1990 el problema quedó postergado bajo un manto de obscuridad. La mayoría de los manuales de astronomía repetían que el universo había de ser una hiperesfera, un espacio euclídeo infinito o un espacio hiperbólico infinito. Las demás topologías se dejaban de lado. Pero los años noventa han asistido a la recuperación de la cuestión. Se han escrito tantos artículos sobre topología cósmica en los tres últimos años como en los ochenta precedentes. Y lo más apasionante, se busca determinar la topología a través de la observación.

La prueba más sencilla para establecer la topología es la observación de la disposición de las galaxias. Si se alojaran en una red rectangular, repitiéndose la imagen de una misma galaxia en puntos equivalentes de la red, el universo sería un toro-3. Otros patrones revelarían topologías más complicadas. No sería fácil buscar esos patrones, pues las distintas imágenes de una galaxia mostrarían momentos diferentes de su historia. Los astrónomos tendrían que reconocer la misma galaxia pese a los cambios de aspecto o posición con respecto a las galaxias cercanas. A lo largo de los últimos 25 años, Dmitri Sokoloff, Viktor Shvartsman, J. Richard Gott III y Helio V. Fagundes han buscado sin éxito imágenes repetidas entre las galaxias situadas a menos de mil millones de años luz de la Tierra.

Boudewijn F. Roukema y otros han rastreado la existencia de patrones entre los cuásares. Aunque estos objetos reciben su energía de agujeros negros instalados en el centro de las galaxias, brillan; cualquier patrón que formen se percibirá desde muy lejos. Los observadores identificaron todas las agrupaciones de cuatro o más cuásares. Examinando las relaciones espaciales en el seno de cada grupo, comprobaron que algún par de grupos no era uno, visto desde dos direcciones diferentes. Roukema halló dos casos posibles; quizá no alcanzan significación estadística.

Roland Lehoucq, Marc Lachièze-Rey y uno de los firmantes (Luminet) se han esforzado por hallar otros caminos. Con el método de la cristalografía cósmica que hemos elaborado, podemos detectar la presencia de patrones en un universo euclídeo, sin tener que reconocer que unas galaxias sean imágenes de otras. Si las imágenes de las galaxias se repitiesen periódicamente, el histograma de todas las distancias entre ellas exhibiría máximos a ciertas distancias, que representarían el tamaño real del universo. No hemos encontrado todavía ningún patrón; quizá sea por la escasez de datos sobre las galaxias que están a más de 2000 millones de años luz. La Inspección Digital Sloan del Firmamento, un proyecto estadounidense-nipón para levantar un mapa tridimensional de buena parte del universo, producirá un conjunto de datos mayor y del que se valdrán estas investigaciones.

Por último, otros grupos de investigadores se proponen abordar la topología del universo por medio de la radiación del fondo cósmico de microondas, el débil resplandor remanente de cuando el plasma primordial de la gran explosión ("big bang") se condensó en hidrógeno y helio gaseosos. La radiación se distingue por su notable homogeneidad. Su temperatura e intensidad son iguales en todas las regiones del cielo casi en una parte en 100.000. Pero hay ligeras ondulaciones, descubiertas en 1991 por el satélite *Explorador del Fondo de Microondas* (COBE). Hablando sin mucha precisión, el fondo de microondas lleva en sí las variaciones de densidad del universo primitivo que serían las semillas de estrellas y galaxias.

Estas fluctuaciones son la clave de la solución de una gavilla de problemas cosmológicos, topología incluida. Los fotones de las microondas que llegan aquí empezaron su viaje hace aproximadamente el mismo tiempo y a una misma distancia de la Tierra; sus puntos de partida forman, pues, una esfera, denominada "última superficie de dispersión", cuyo centro es la Tierra. Así como un disco de papel lo bastante grande se montará sobre sí mismo si con él envolvemos la estilográfica, la superficie final

JEAN-PIERRE LUMINET, GLENN D. STARKMAN y JEFFREY R. WEEKS han intervenido en el auge de la topología cosmológica. Luminet, que estudia los agujeros negros en el Observatorio de París, ha escrito varios libros científicos. Starkman, tras pasar por el Instituto de Estudios Avanzados de Princeton y el Instituto Canadiense de Astrofísica Teórica de Toronto, ha recalado en la Universidad de la Reserva Occidental Case. Weeks, el matemático del trío, elabora programas informáticos destinados a la investigación, subvencionado por la Fundación Nacional de la Ciencia.

de dispersión se cortará a sí misma si, en razón de su tamaño, rodea por completo el universo. La intersección de una esfera consigo misma es una circunferencia de puntos.

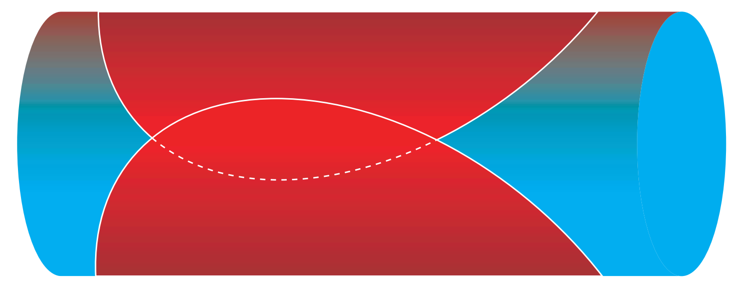
Observada desde la Tierra, veríamos dos circunferencias en el cielo con el mismo patrón de variaciones de la temperatura. Esas dos circunferencias son, en realidad, una sólo en el espacio, percibida desde dos perspectivas. Serían como las imágenes múltiples de una vela en una habitación con espejos, cada uno de los cuales la muestra desde un ángulo distinto.

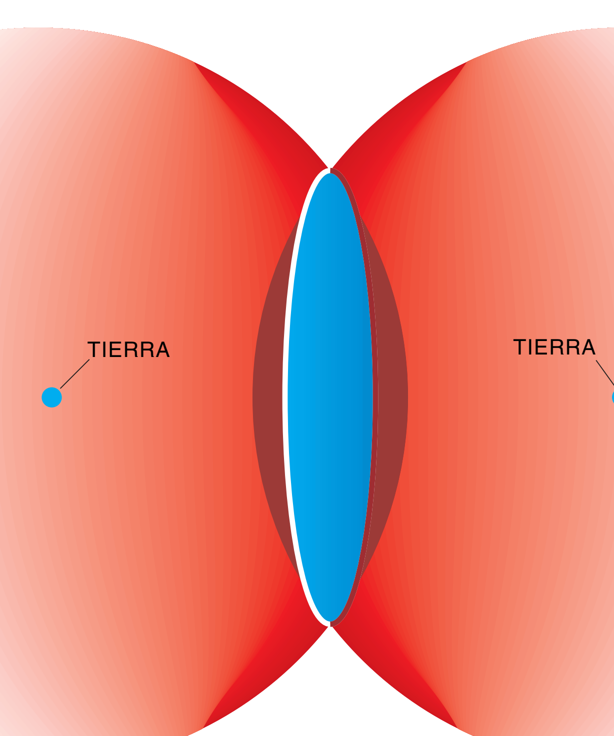
Starkman y Weeks, firmantes del artículo, trabajan con David N. Spergel y Neil J. Cornish en la esperada detección de esos pares de circunferencias. Al método no le afectan las incertidumbres de la cosmología contemporánea. Se basa en la observación de curvatura constante del espacio, pero no presupone nada acerca de la densidad de la materia, la geometría del espacio o la presencia de una constante cosmológica. El problema principal estriba en identificar las circunferencias, pese a las fuerzas que tienden a distorsionar sus imágenes. Por ejemplo, a medida que las galaxias se aglutinan ejercen una atracción gravitatoria variable en la radiación durante su viaje hacia la Tierra y modifican su energía.

El COBE no estaba capacitado para resolver estructuras de una escala angular menor de 10 grados. Tampoco identificaba lugares calientes o fríos; todo lo que podía decirse con seguridad era que estadísticamente algunas de las fluctuaciones eran reales, no artefactos espurios de origen instrumental. Los aparatos han ido ganando en resolución y nitidez. Algunos hacen ya observaciones en laboratorios terrestres o aerostáticos, pero no abarcan el cielo entero. La *Sonda de las Anisotropías de la Radiación*, que lanzará la NASA a finales del año 2000, y el satélite *Planck*, programado por la Agencia Espacial Europea para el 2007, harán las observaciones cruciales.

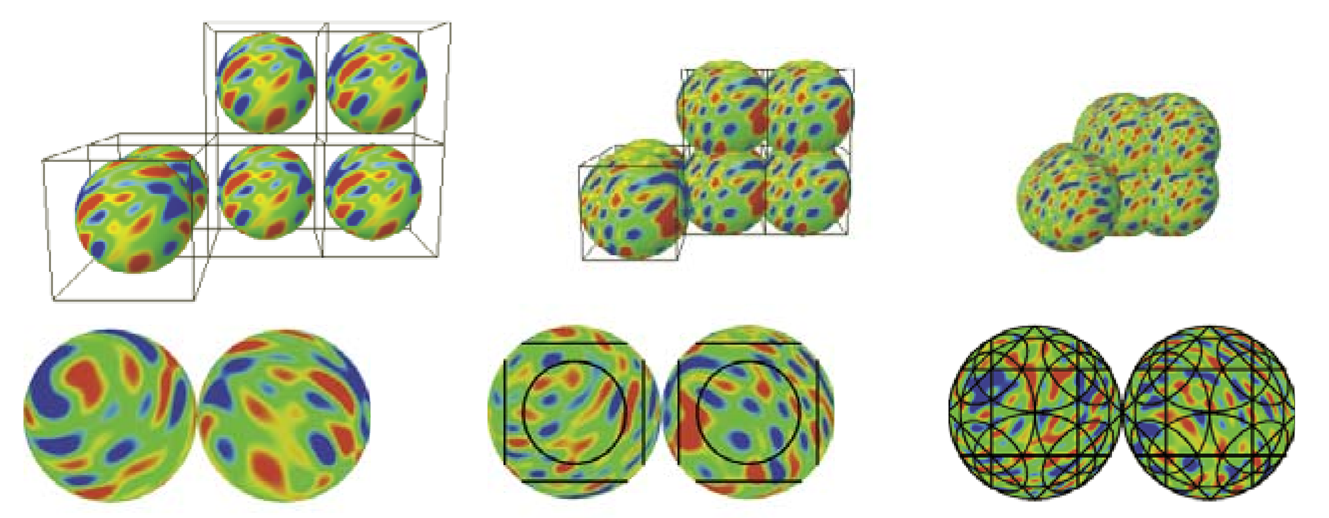
Las posiciones relativas de las circunferencias coincidentes, si es que existen, revelarán la topología específica del universo. Si la superficie final de dispersión apenas alcanza a rodear el universo, sólo intersecará sus imágenes ilusorias más cercanas. Si es mayor, llegará más lejos e intersecará las imágenes más cercanas siguientes. Si la superficie final de dispersión es bastante grande, cabrá esperar cientos, si no miles, de pares de circunferencias. Se apreciará una notable redundancia en los datos. Las circunferencias mayores determinarán la topología del espacio y la posición y orientación de los menores. La coherencia interna de los patrones, pues, no sólo verificará la corrección de los hallazgos topológicos, sino también la de los datos del fondo de microondas.

Otros equipos acarician planes diferentes para los datos. John D. Barrow y Janna J. Levfin, de la Universidad de Sussex, Emory F. Bunn, del Colegio Bates, y Evan Scannapieco y Joseph I. Silk, de la Universidad de California en Berkeley, no descartan un examen directo del patrón de los lugares calientes y fríos. Ya han construido mapas de muestra que simulan el fondo de microondas para topologías concretas. Han multiplicado la temperatura en cada dirección por la temperatura en todas las demás, y han generado así un inmenso mapa tetradimensional de la función de correlación de dos puntos. Los mapas proporcionan una manera cuantitativa de comparar topologías. J. Richard Bond, Dmitry Pogosyan y Tarun Souradeep están





6. SI RODEASE el cosmos, la luz crearía patrones en el cielo. Toda la luz recibida en la Tierra procedente de un momento o de una distancia determinados —la radiación de microondas del fondo cósmico remanente de la gran explosión, por ejemplo— define una esfera. Si ésta es mayor que el universo se cortará a sí misma, lo que definirá a su vez una circunferencia, formada por los puntos que vemos dos veces, a la izquierda y a la derecha (*derecha*). Una venda circular enrollada alrededor de un dedo es un ejemplo en dos dimensiones.



7. TRES UNIVERSOS POSIBLES, grande, mediano y pequeño (*fila de arriba*), producirían patrones característicos en la radiación de microondas del fondo cósmico, tal y como se simula aquí (*fila de abajo*). Cada uno de estos universos tiene la topología de un toro-3 y aparece repetido seis veces para sugerir la red regular que vería un observador. En el universo grande la esfera de la radiación de fondo no se monta sobre sí misma, ni, por tanto, se generan patrones. En el mediano la esfera se corta a sí misma una vez por cada dirección. Puede verificarse si la lectura en el sentido del reloj alrededor de la esfera descubre la misma secuencia de colores que si se hace en sentido contrario. Por último, en el universo pequeño la esfera se corta a sí misma muchas veces y se produce un patrón más complejo.

aplicando nuevas técnicas, relacionadas con la anterior, a los datos del COBE, que podrían ser bastante precisos como para identificar los espacios hiperbólicos menores.

Más allá de la satisfacción intelectual, el descubrimiento de la topología del espacio acarrearía profundas consecuencias para la física. Aunque la relatividad no entra en la topología del universo, otras teorías que se están desarrollando predirán la topología o al menos asignarán probabilidades a las distintas posibilidades. Hablamos de teorías necesarias para explicar la gravedad en los primeros momentos de la gran explosión, cuando los efectos mecanocuánticos encerraban interés. Las teorías del todo, como la de cuerdas, se hallan en pañales. Pero las teorías acabarán por predecir la topología del universo a gran escala.

Los intentos empeñados en la búsqueda de la unificación de la física han engendrado la subespecialidad de la cosmología cuántica. Hay tres hipótesis básicas para el nacimiento del universo, defendidas, respectivamente, por Andrei Linde, Alexander Vilenkin y Stephen W. Hawking. Una diferencia sobresaliente entre ellas es el volumen que esperan tenga un universo recién nacido: muy grande en las de Linde y Vilenkin, muy pequeño en la de Hawking. Quizá los datos topológicos distingan entre estos modelos.

Si las observaciones descubriesen que el universo es finito, podría tal vez avanzarse en la resolución del problema de la homogeneidad general del universo. La necesidad de explicar semejante uniformidad condujo a la teoría de la inflación, pero ésta se ha visto después en apuros porque, en su formulación común, exige que la geometría cósmica sea euclídea, en manifiesta contradicción con la densidad observada de la materia. Ante esa aporía, se han propuesto formas ocultas de energía y modificaciones de la inflación. Otra posibilidad es que el universo sea menor de lo que parece. Si fuese así, la inflación podría haberse detenido prematuramente —antes de engendrar una geometría euclídea— y aun así habría homogeneizado el universo. Igor Y. Sokolov y otros se han valido de los datos de COBE para descartar dicha explicación si el espacio es un toro-3. Pero sigue siendo viable si el espacio es hiperbólico.

Desde la noche de los tiempos las culturas se han preguntado cómo empezó el universo y si es finito o infinito. Mediante una combinación de agudeza matemática y de observación cuidadosa la ciencia de este siglo ha respondido en parte la primera pregunta. El siguiente podría comenzar con una respuesta de la segunda.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CIRCLES IN THE SKY: FINDING TOPOLOGY WITH THE MICROWAVE BACKGROUND RADIATION. Neil J. Cornish, David N. Spergel y Glenn D. Starkman, en *Classical and Quantum Gravity*, vol. 15, n.º 9, págs. 2657-2670; septiembre de 1998. Prepublicación en xxx.lanl.gov/abs/astro-ph/9801212 en la World Wide Web.

RECONSTRUCTING THE GLOBAL TOPOLOGY OF THE UNIVERSITY FROM THE COSMIC MICROWAVE BACKGROUND. Jeffrey R. Weeks, en *Classical and Quantum Gravity*, vol. 15, n.º 9, págs. 2599-2604, septiembre de 1998. Prepublicación en xxx.lanl.gov/ abs/astro-ph/9802012 en la World Wide Web.

En las direcciones de la World Wide Web www.geom.umn.edu/software/download y www/northnet.org/ weeks pueden encontrarse programas de ordenador gratuitos para el estudio de la topología.



Alan Turing a los 35 años, en la época en que escribió "Intelligent Machinery"

Un Alan Turing desconocido

Este británico genial, célebre por la máquina, el test y la tesis que llevan su nombre, fue también precursor de las redes neuronales y de la "hipercomputación"

B. Jack Copeland y Diane Proudfoot

Alan Mathison Turing concibió la máquina computadora moderna en 1935. Todos los ordenadores hoy en servicio son, a la postre, "máquinas de Turing". Matemático, precursor y pionero de la inteligencia artificial, propuso el criterio o test de Turing, como medio para determinar si un ordenador, adecuadamente programado, es capaz de pensar. Durante la Segunda Guerra Mundial, intervino en la desencriptación del código alemán Enigma, integrado en una operación británica ultrasecreta que, según los historiadores, adelantó dos años el final de la guerra. A su muerte, a los 41, Turing estaba emprendiendo los primeros trabajos sobre lo que ahora se llamaría "vida artificial", simulando los procesos químicos del desarrollo biológico.

Pese a su sobresaliente carrera, nunca mostró especial interés en dar difusión a sus ideas. Y así, aspectos importantes de su trabajo no han recibido la atención debida o han sido olvidados con el paso de los años. En concreto, son pocos, incluso en las ciencias de cómputo, los familiarizados con las fascinantes previsiones de Turing en el conexionismo, es decir, en la computación mediante redes neuronales. También han sido despreciadas sus nociones teoréticas en el apasionante campo de la "hipercomputación", en el que abrieron tierras vírgenes. A decir de algunos, las hipercomputadoras podrían algún día resolver problemas hasta ahora tenidos por inabordables.

Los ordenadores digitales son excelentes trituradores de números. Pidámosles que pronostiquen la trayectoria de un cohete o que calculen los parámetros financieros de una firma multinacional y nos facilitarán la respuesta en segundos. En cambio, acciones en apariencia sencillas, que todos realizamos sin esfuerzo, como reconocer rostros o leer textos escritos a mano, han resultado diabólicamente difíciles de programar. Tal vez las redes de neuronas que constituyen nuestro cerebro posean una facilidad natural para realizar estas tareas, facultad de la que carecen los ordenadores normales. De ahí el interés por las computadoras inspiradas en el cerebro humano.

El conexionismo estudia la computación mediante redes de neuronas artificiales. Los investigadores suelen remedar las neuronas y sus interconexiones programándolas en ordenadores digitales ordinarios (al igual que los ingenieros crean modelos virtuales de rascacielos o de alas de aviones). Un algoritmo de entrenamiento, instalado en el ordenador, ajusta las conexiones entre las neuronas, afinando la red hasta convertirla en una máquina específica y dedicada a una función determinada, como la predicción de los mercados internacionales de divisas.

Para los conexionistas modernos, el fundador de su metodología es Frank Rosenblatt, quien publicó en 1957 el primero de muchos artículos sobre este tema. Pocos saben, sin embargo, que Turing había investigado ya las redes conexionistas en 1948, en un artículo titulado "Intelligent Machinery", apenas conocido.

El manuscrito, preparado mientras trabajaba para el Laboratorio Nacional de Física de Londres, no obtuvo el beneplácito de esta institución. Sir Charles Darwin, nieto del naturalista, que dirigía el laboratorio como si fuera un colegio, desdeñó el trabajo, calificándolo de "ensayo de escolar". En realidad, este artículo, de largas miras, constituía el primer manifiesto en el campo de la inteligencia artificial. En ese trabajo, inédito hasta 1968, pasados catorce años de la muerte de Turing,

B. JACK COPELAND y DIANE PROUDFOOT dirigen el Proyecto Turing en la Universidad neozelandesa de Canterbury, que se propone desarrollar y aplicar las ideas de Turing mediante técnicas modernas. Además del estudio lógico de las hipermáquinas y la simulación de redes neuronales de tipo B, los autores están investigando los modelos computarizados de crecimiento biológico en los que trabajaba Turing antes de morir.

no sólo establecía los fundamentos del conexionismo, sino que introducía también muchos conceptos que más adelante constituirían nociones principales en inteligencia artificial, en algunos casos, tras reinvención por otros.

En el artículo, Turing ideaba una suerte de red neuronal a la que dio el nombre de "máquina inorganizada de tipo B". Consistía en neuronas artificiales y dispositivos que modificaban las conexiones entre ellas. Las máquinas de tipo B pueden contener neuronas conectadas atendiendo a una configuración cualquiera, con la condición de que cada conexión entre neuronas haya de pasar por un dispositivo modificador.

Todos los modificadores de conexión tienen dos fibras de entrenamiento. La aplicación de un impulso a una de ellas sitúa al modificador en el "modo de paso", en el cual una entrada —sea un 0 o un 1— atraviesa el modificador sin sufrir perturbación y se convierte en la salida. En cambio, la aplicación de un impulso a la otra fibra hace entrar al modificador en "modo de interrupción", en el cual la salida es siempre 1, con independencia de la entrada. En este estado, el modificador destruye toda la información que trate de pasar por la conducción a la que está ligado.

Definido su estado, cada modificador mantendrá su función (sea la de paso, sea la de interrupción) hasta que reciba un impulso por la otra fibra de entrenamiento. La presencia de estos ingeniosos modificadores de conexión hace posible el entrenamiento de una máquina inorgánica de tipo B mediante lo que Turing denominaba "interferencia adecuada, que remede la educación". Para Turing, "la corteza cerebral infantil constituye una máquina inorgánica, susceptible de organización mediante un entrenamiento interfirente adecuado".

Cada una de las neuronas del modelo de Turing cuenta con dos fibras de entrada, y la salida de la neurona es una función lógica sencilla de sus dos entradas. Cada neurona de la red ejecuta una misma operación lógica, la negación de la conjunción; es decir, "no-y" o NAND en la jerga. En ella, la salida es 1 si al menos una de las entradas es 0. Si ambas entradas son 1, entonces la salida es 0.

Turing optó por la operación NAND porque cualquier otra operación lógica (o booleana) puede realizarse por grupos de neuronas NAND. Demostró, además, que los propios modificadores de conexión pueden construirse a partir de neuronas NAND. Especificó, pues, una red constituida exclusivamente por neuronas NAND y sus fibras de conexión, el modelo más sencillo posible quizá de la corteza cerebral.

Rosenblatt, en 1958, definió la base teórica del conexionismo en un sencillo enunciado: "La información almacenada adopta la forma de nuevas conexiones, o canales de transmisión en el sistema nervioso (o la creación de condiciones que son funcionalmente equivalentes a nuevas conexiones)." Dado que la destrucción de conexiones existentes puede ser funcionalmente equivalente a la creación de otras nuevas, podemos construir una red destinada a realizar determinada tarea partiendo de otra que tenga un exceso de conexiones y destruyendo selectivamente algunas de ellas. Estas dos acciones —destrucción y creación— se emplean en el entrenamiento de los tipos B de Turing.

En el instante inicial, los tipos B contienen conexiones interneuronales aleatorias, cuyos modificadores se han ajustado al azar ora en modo de paso, ora de interrupción. Durante el entrenamiento, se destruyen las conexiones indeseadas, haciendo pasar sus correspondientes modificadores al modo de interrupción. Recíprocamente, se crea una conexión con el cambio de estado de un modificador, llevándolo de interrupción a paso. Mediante esta entresaca selectiva de conexiones, la red, inicialmente aleatoria, se adapta y convierte en una red organizada para una tarea dada.

Turing deseaba investigar máquinas inorgánicas de otros tipos. Anhelaba simular una red neuronal y su régimen de entrenamiento valiéndose de un ordenador digital ordinario. Se proponía dejar "que el sistema completo funcionase durante un período apreciable, y después entrar en él, a la manera de un 'inspector de enseñanza', y ver qué progresos se habían realizado". Pero acometió su trabajo sobre redes neuronales antes de la introducción de los primeros ordenadores electrónicos de uso general. (Hasta 1954, año de la muerte de Turing, no consiguieron Belmont J. Farley y Wesley A. Clark hacer funcionar la primera simulación computarizada de una pequeña red neuronal, en el MIT.)

A Turing, sin embargo, le bastaron lápiz y papel para demostrar que una red neuronal de tipo B, de cierto tamaño, puede ser configurada (merced a sus modificadores de conexión) para así constituir un ordenador de usos generales. Este descubrimiento ilumina uno de los problemas fundamentales de la cognición humana.

En la cognición, vista en superestructura, participan procesos secuenciales complejos, muchas veces, con el concurso del lenguaje o de otras formas de representación simbólica, como en los cálculos matemáticos. Mas, considerada de abajo arriba, la cognición es un disparo de neuronas. La ciencia de la cognición se enfrenta

Turing, precursor del conexionismo

En un artículo que permaneció inédito hasta 14 años después de su muerte (*arriba*) Alan Turing describía una red de neuronas artificiales conectadas al azar. En esta "máquina inorgánica de tipo B" (*abajo, izquierda*), cada conexión pasa por un modificador ajustado, sea para dejar que los datos fluyan inalterados (*fibra verde*), sea para destruir la información transmitida (*fibra roja*). Cambiando los estados de los modificadores, por conmutación de sus modos, se puede adiestrar a la red. Observemos que cada neurona tiene dos entradas (*recuadro inferior*) y ejecuta una operación lógica sencilla, la negación de la conjunción ("no-y", o NAND): si ambas entradas son 1, la salida es 0; si no, la salida es 1.

En la red de Turing las neuronas se interconectan libremente. En las redes modernas (*abajo, centro*) se restringe el flujo de información de una capa de neuronas a la siguiente. Los conexionistas ambicionan simular las redes nerviosas del cerebro (*abajo, derecha*).

al problema de reconciliar estas dos perspectivas, tan diferentes.

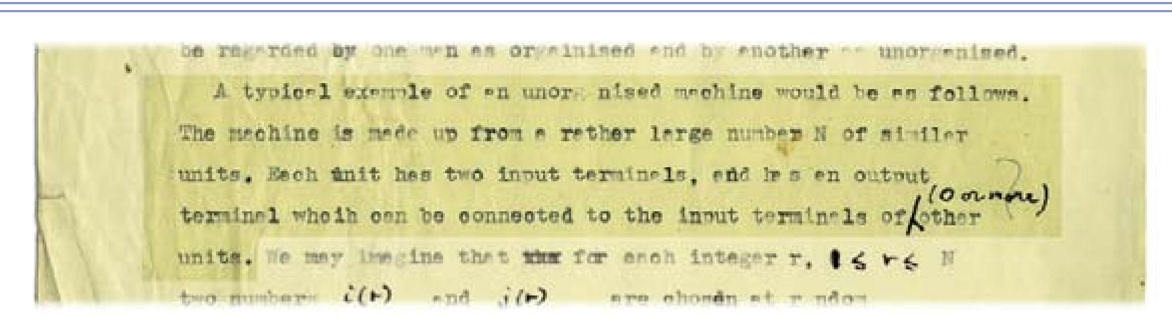
El descubrimiento de Turing ofrece una posible solución: la corteza cerebral, por ser una red neuronal que actúa como un ordenador de usos generales, está capacitada para efectuar el procesamiento secuencial y simbólico discernido en el examen superestructural. Esta hipótesis, muy por delante de su tiempo cuando la formuló en 1948, continúa siendo una de las mejores conjeturas de uno de los problemas más difíciles de las ciencias de la cognición.

Turing concibió en 1935 el dispositivo abstracto que denominamos "máquina universal de Turing." Consta de una memoria ilimitada, donde se almacenan programa y datos, y de un escáner, que avanza y retrocede por la memoria, examinándola símbolo a símbolo, leyendo la información y escribiendo símbolos adicionales. Cada una de las acciones fundamentales de la máquina es muy sencilla; son operaciones como "identificar el símbolo situado bajo el escáner", "escribir un '1'" o "desplazar el escáner un lugar hacia la izquierda". La complejidad se consigue concatenando estas acciones básicas. Pese a su simplicidad, una máquina universal de Turing puede ejecutar cualquier tarea factible por el más potente de los ordenadores de nuestros días. En verdad, todos los ordenadores digitales modernos se reducen a estas máquinas universales.

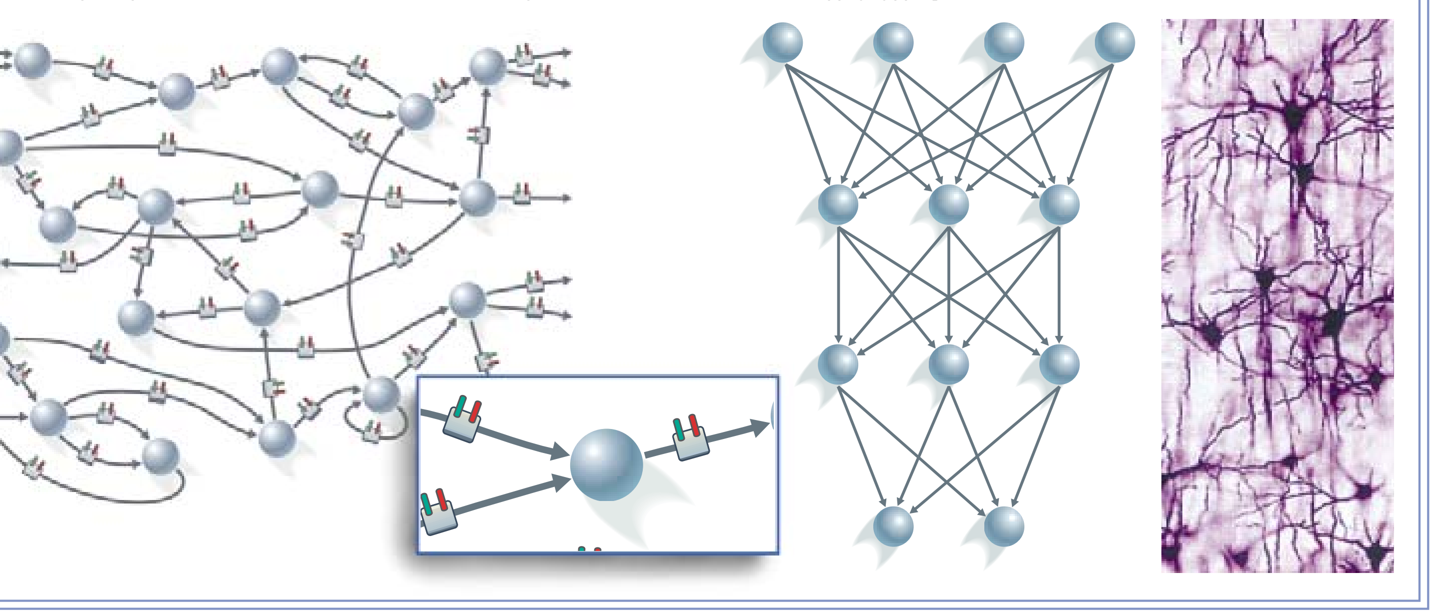
En 1935 se proponía idear una máquina —lo más sencilla posible— capaz de realizar cualquier cómputo que efectuara un matemático humano operando según un método algorítmico, sin limitación de tiempo, energía, papel y lápiz, y con una concentración perfecta. El calificativo "universal", aplicado a una máquina de Turing, significa que la máquina es capaz de efectuar todos esos cálculos. Como escribió el propio Turing, "las computadoras electrónicas tienen la finalidad de llevar a cabo cualquier proceso definido y rutinario que pudiera ser realizado por un operador humano que trabajase de forma disciplinada, pero sin [hacer uso de su] inteligencia".

Tan poderosos dispositivos de cómputo suscitan una cuestión sugestiva: ¿es posible idear máquinas capaces de lograr más todavía? La respuesta es que tales "hipermáquinas" admiten descripción sobre el papel, pero hasta el momento nadie sabe si será posible construir una. El campo de la hipercomputación está atrayendo cada vez a mayor número de científicos. No faltan quienes especulen que el propio cerebro humano —el procesador de información más complejo que se conoce— es en realidad un ejemplo de hipercomputadora que se da en la naturaleza.

Antes de la reciente oleada de interés por la hipercomputación, toda tarea de procesamiento de información que se supiera demasiado difícil para las


be regarded by one man as organised and by another as unorganised.
A typical example of an unorganised machine would be as follows.
The machine is made up from a rather large number N of similar
units. Each unit has two input terminals, and has an output
terminal which can be connected to the input terminals of (0 or more) other
units. We may imagine that for each integer r, 1 ≤ r ≤ N
two numbers i(r) and j(r) are chosen at random

[... ser considerado por un hombre como organizada y por otro, como inorgánica.
Un ejemplo típico de máquina inorgánica sería como sigue. La máquina está formada por N, un número bastante grande de unidades similares. Cada unidad tiene dos terminales de entrada; posee un terminal de salida que puede conectarse a los terminales de entrada de otras (0 o más) unidades. Podemos imaginar que, para cada entero r, 0 ≤ r ≤ N, se eligen al azar dos números i(r) y j(r)...]



El cómputo de lo incomputable: el oráculo

Alan Turing demostró que su máquina universal —y por extensión, los ordenadores más potentes de nuestros días— jamás podrían resolver ciertos problemas. Por ejemplo, una máquina universal de Turing no puede determinar en todos los casos si determinado programa informático dará fin o si continuará funcionando eternamente. En algunos casos, lo más que la máquina universal puede hacer es ejecutar el programa y esperar —eternamente, tal vez— a que concluya. Pero en su tesis doctoral (*abajo*), Turing sí imaginó que una máquina equipada con un "oráculo" especial podría llevar a cabo esta y otras tareas "no computables". He aquí un ejemplo del modo en que, en principio, podría funcionar un oráculo.

Imaginemos un máquina hipotética ideada para resolver el formidable problema del "programa concluyente" (*arriba*).

CITA TOMADA DE LA TESIS DE TURING

Supongamos que se nos facilita un medio no especificado de resolver problemas de teoría de números; una especie de oráculo o algo así. No entraremos más en la naturaleza de este oráculo, salvo para decir que no puede ser una máquina. Con la ayuda del oráculo podríamos formar máquinas de nueva clase (llamémoslas máquinas-o) que tuvieran como uno de sus procesos fundamentales la resolución de un problema de teoría de números dado. Más definitivamente, estas máquinas han de (...)



PROGRAMA DE ORDENADOR

100001...001111

REPRESENTACION BINARIA DEL PROGRAMA

Un programa de ordenador puede representarse mediante una secuencia finita de unos y ceros. Esta secuencia de dígitos puede considerarse también como la representación binaria de un número entero, al igual que 1011011 es el equivalente binario de 91. El trabajo del oráculo puede reformularse así: "Dado un entero que representa un programa (para cualquier ordenador que pueda ser simulado por una máquina universal de Turing), emitir un '1' si el programa llega a término; emitir un '0', en caso contrario."

El oráculo consiste en un dispositivo medidor perfecto más un almacén, o memoria, que contiene un valor preciso —llamémoslo τ, en honor de Turing— de cierta magnitud física. (La memoria podría parecerse a un condensador

máquinas universales de Turing era descartada, considerada "no computable." En este sentido, una hipermáquina computa lo no computable.

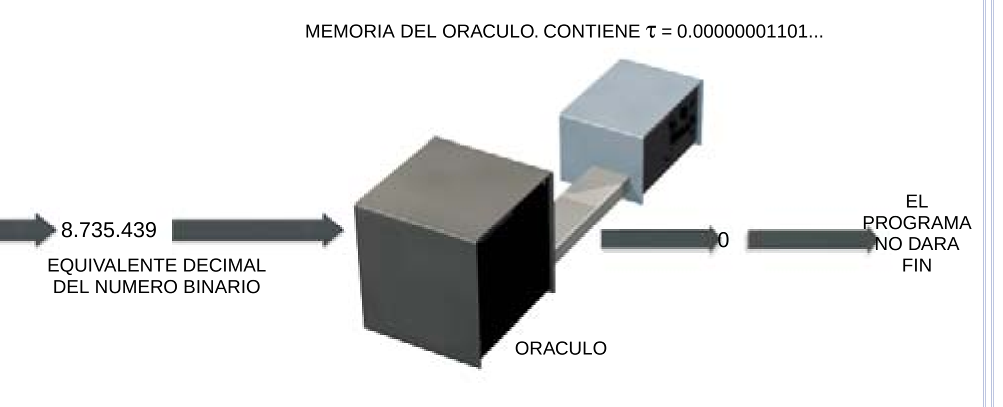
Podemos hallar ejemplos de tareas tales en las parcelas más sencillas de la matemática. Sean, por ejemplo, enunciados aritméticos tomados al azar; una máquina universal de Turing puede no ser capaz de determinar en todos los casos cuáles de ellos son teoremas (verbigracia, "7 + 5 = 12") y cuáles no lo son (por ejemplo, "todo número par es suma de dos números pares"). Otro tipo de problema no-computable proviene de la geometría. Se dice que un conjunto de losetas —cuadrados de diversos tamaños y bordes de distintos colores— es "teselante" si es posible recubrir perfecta y completamente el plano euclídeo con reproducciones de las losetas, sin traslaparlas ni dejar rendijas, y de modo que los lados adyacentes sean siempre del mismo color. William Hanf y Dale Myers han descubierto un conjunto de losetas que pavimenta el plano, pero sólo según configuraciones demasiado complicadas para que una máquina universal de Turing pueda calcularlas. En el campo de las ciencias de cómputo, una máquina universal de Turing no es siempre capaz de pronosticar si un determinado programa dará fin o si continuará funcionando eternamente. Este hecho se enuncia a veces diciendo que ningún lenguaje de programación de uso general (Pascal, BASIC, Prolog, C y demás) puede tener un depurador de errores absolutamente infalible: no puede existir un útil informático capaz de detectar todos los fallos capaces de provocar el atasco de la máquina, sin olvidar los errores que conducen a bucles de procesamiento infinitos.

El propio Turing fue el primero en explorar la idea de una máquina capaz de realizar tareas matemáticas excesivamente difíciles para las máquinas universales de Turing. En su tesis doctoral (1938), defendida en Princeton, describió "una máquina de nuevo tipo", la "máquina-O".

Una máquina-O es el resultado de ampliar una máquina universal de Turing con una caja negra, un "oráculo", que es un mecanismo para llevar a cabo tareas no computables. En los demás aspectos, las máquinas-O son similares a los ordenadores actuales. La máquina, alimentada con un programa codificado digitalmente, produce a partir de la entrada una salida digital sirviéndose de un procedimiento de aplicación paso a paso de las operaciones básicas de la máquina, una de las cuales consiste en trasladar datos al oráculo y registrar su respuesta.

Turing no facilitó ninguna indicación sobre el posible funcionamiento de un oráculo. (Ni tampoco explicó de qué modo podrían tener lugar las operaciones básicas de una máquina universal de Turing; por ejemplo, "identificar el símbolo del escáner".) Pero no resulta difícil imaginar mecanismos nocionales que cumplan las especificaciones de la caja negra de una máquina-O. En principio, incluso una red neuronal de tipo B adecuada es capaz de computar lo incomputable, siempre que la actividad de las neuronas no esté sincronizada. (Cuando un reloj central se encarga de marcar el paso de las neuronas, el funcionamiento de la red puede simularse con exactitud por una máquina universal de Turing.)

En la exótica teoría matemática de la hipercomputación, tareas como la de distinguir los teoremas de los no-teoremas dejan de ser incomputables. Cabe, en principio, un depurador capaz de determinar si un programa



que almacenase una cantidad exacta de carga eléctrica.) El valor de τ es un número irracional; su representación escrita consiste en una secuencia infinita de números binarios, como 0,00000001101...

La propiedad crucial de τ estriba en que sus dígitos individuales representan con precisión los programas que terminan y cuáles no. Así, por ejemplo, si el entero que designa un programa fuera 8.735.439, el oráculo podría obtener por medición el 8.735.439-ésimo dígito de τ (contando de izquierda a derecha desde la coma decimal). Si ese dígito fuera un 0, el oráculo concluiría que el programa proseguiría eternamente.

A falta de τ el oráculo no serviría de nada, y es muy posible que resulte imposible hallar en la naturaleza alguna variable física que tome este valor exacto. Por ello se está buscando alguna forma practicable de materializar un oráculo. De ser hallada, el impacto sobre las ciencias de cómputo podría ser enorme.

—B.J.C y D.P.

cualquiera, escrito en C, por ejemplo, entrará en un bucle infinito.

Si fuera posible construir hipercomputadoras —y el condicional tiene mucho de improbable— se abrirían enormes posibilidades de desventrar problemas lógicos y matemáticos hasta ahora considerados inabordables. De hecho, las ciencias de cómputo podrían estar acercándose a uno de sus avances principales desde que, hace decenios, se ensambló la primera concreción electrónica de una máquina universal de Turing. Por otra parte, el trabajo en hipercomputadoras puede irse al garete a falta de algún modo de materializar un oráculo.

La búsqueda de fenómenos físicos, químicos o biológicos idóneos está en marcha. Quizá la solución se encuentre en moléculas complejas o en otras estructuras que se concatenen según configuraciones como las descubiertas por Hanf y Myers. O que, de acuerdo con lo sugerido por Jon Doyle, aparezcan de forma natural sistemas equilibrantes con espectros discretos de los que se pueda considerar que realizan, en principio, tareas incomputables, que produzcan una salida idónea (1 o 0, por ejemplo) tras ser bombardeados con entrada.

Extramuros de la lógica matemática las máquinas-O de Turing han caído en el olvido, suplantadas por un mito. Según esta narración apócrifa, Turing demostró a mediados de los años treinta la imposibilidad de las hipermáquinas. A Turing y a Alonzo Church se les atribuye erróneamente la formulación de un principio al efecto de que una máquina universal de Turing pueda simular exactamente el comportamiento de cualquier otra máquina de procesamiento de información. Esta proposición, amplia pero incorrectamente conocida por tesis de Church-Turing, implica que ninguna máquina puede llevar a cabo un procesamiento de información situado más allá del alcance de una máquina universal de Turing. La verdad es que Church y Turing se limitaron a afirmar que una máquina universal de Turing puede igualar el comportamiento de cualquier matemático humano que trabaje con lápiz y papel según un método algorítmico —afirmación harto más débil, que ciertamente no excluye la posibilidad de las hipermáquinas.

Las contribuciones teoréticas de Turing, a pesar de su carácter pionero, permanecen ignoradas hasta por quienes se afanan en la construcción de hipercomputadoras. Los expertos hablan de llevar el procesamiento de información "más allá del límite de Turing" y dicen de sí mismos que están tratando de "romper la barrera de Turing". Un examen de este campo en emersión, recientemente publicado en *New Scientist*, afirma que las nuevas máquinas "trascienden la concepción de Turing" y son "computadoras de un tipo jamás contemplado por Turing", como si el genio británico no hubiera concebido ya tales artilugios hace más de medio siglo. Diríase que lo ocurrido respecto a las ideas de Turing sobre el conexionismo torna a repetirse.

A principios de los años cincuenta, próximo al final de su vida, Turing se asomaba al estudio de la vida artificial. Se proponía simular un mecanismo químico merced al cual los genes de un óvulo fecundado determinaran la estructura anatómica del futuro animal o planta. Investigación que, a su entender, "no estaba enteramente desconectada" del estudio de las redes neuronales, porque "la estructura cerebral ha de ser... conseguida por el mecanismo embriológico genético, y esta teoría en la que estoy trabajando puede dejar más claro cuáles son las restricciones que esto entraña". Era el primero que se internaba en la exploración asistida por ordenador de sistemas dinámicos no lineales. Su teoría se valía de ecuaciones diferenciales no lineales para expresar la química del crecimiento.

Pero a mitad de estas investigaciones, que roturaban nuevos territorios, murió envenenado con cianuro, suicidándose quizá. El 8 de junio de 1954, poco antes del que hubiera sido su cuadragesimosegundo cumpleaños, Turing fue hallado muerto en su dormitorio. Había dejado una gran pila de notas manuscritas y algunos programas de ordenador. Transcurridos decenios, no se ha desentrañado todavía ese valioso arsenal.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

INTELLIGENT MACHINERY. Alan Turing en *Collected Works of A. M. Turing: Mechanical Intelligence*. Compilación de D. D. Ince. Elsevier Science Publishers, 1992.

ON ALAN TURING'S ANTICIPATION OF CONNECTIONISM. B. Jack Copeland y Diane Proudfoot en *Synthese*, vol. 108, n.º 3, páginas 361-377; marzo de 1996.

TURING'S O-MACHINES, SEARLE, PENROSE AND THE BRAIN. B. Jack Copeland en *Analysis*, vol. 58, n.º 2, páginas 128-138; 1998.



Una nueva ventana se

Diez años de odisea llegarán a su culminación cuando un telescopio, que podría superar a los observatorios espaciales, reciba su primera luz en la cumbre más elevada del Pacífico

Gary Stix

1. CAZAESTRELLAS, un espejo de 8,1 metros de diámetro. Protegido por un embalaje, camina hacia su emplazamiento definitivo, la plateada cúpula abierta (*abajo*) del observatorio Géminis Norte en la cumbre del Mauna Kea.

abre al cosmos



Desde el cerro de ceniza rojiza que les servía de mirador los espectadores observaban. Subía el convoy, cauteloso, a una velocidad imperceptible, por la carretera escarpada y serpentina. La procesión había tardado tres días en recorrer los cien kilómetros escasos que había de allí al mar. Salió del puerto, atravesó sembrados ondulantes y campos de lava negra y dejó atrás la residencia de los astrónomos, situada a una altura de 2800 metros. Y enfiló por una carretera angosta de las inestables y empinadísimas laderas del volcán, inactivo hace mucho. A paso ligero hubiéramos adelantado a la guardia de honor de todoterrenos que escoltaban a la enorme estructura plana. Dos camiones de 450 caballos, unidos por una soga de 10 centímetros de diámetro, remolcaban un cajón de acero hexagonal que contenía un disco de vidrio demasiado frágil para soportar su propio peso de 22 toneladas. A pesar de varias capas de material amortiguador construido con las técnicas más avanzadas, se corría el riesgo de que un choque de varios *g* (la fuerza sufrida al caer desde una


1


2



3

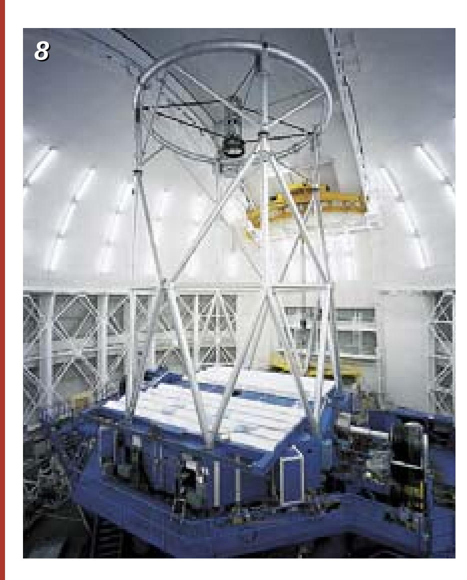
El ensamblaje

En los últimos meses, el equipo del Géminis ha emprendido el ensamblaje de los componentes principales del telescopio. A finales de junio del año pasado camiones especiales transportaron el espejo desde el puerto de la bahía de Kawaihae (*1*) por carreteras de montaña (*2*) hasta la cúpula del Géminis (*3*), en la cumbre del Mauna Kea. El día 11 de diciembre el espejo salía de la cámara de revestimiento (*4*), verdadero quebradero de cabeza. Una grúa elevó el reflector y lo depositó en su celda (*5*).

Los 120 "actuadores" de la celda aplican, controlados por ordenador, presiones al disco de vidrio de 20 centímetros de grosor para que adopte la forma adecuada. Estas correcciones compensan las pequeñas deformaciones causadas por el viento, la temperatura o la orientación del telescopio. Los ajustes evitan que la forma de la superficie del espejo sufra anomalías del tipo de las que padeció el telescopio *Hubble*. Cuando se ajustan los actuadores la superficie entera del espejo deviene uniforme con una exactitud de 100 a 200 nanómetros.

Una vez trasladado el espejo a su celda, el ingeniero optomecánico Eric Hansen instaló un sensor dentro de ésta (*6*). Días después se adosó el espejo, gracias a un aerodeslizador neumático que hacía de elevador (*7*), a la estructura del telescopio, (*8*). Este bastidor se mantiene a la misma temperatura que el aire de fuera gracias en parte a unas aberturas de 10 metros de ancho en el tambor de la cúpula (*9*) por las que salen los remolinos calientes y fríos que degradarían la calidad de las imágenes. —*G.S.*


9


8


7


4


5


6

altura de alrededor de medio metro) lo dañase. Un desperfecto hubiera hecho que se perdiesen millones de dólares y se retrasase varios años la construcción de este telescopio gigantesco, en cuyo proyecto y ejecución se había invertido un decenio.

El cajón de acero sobresalía de la base de ruedas del vehículo. En cada revuelta ahorquillada se escondía el peligro de un deslizamiento de la preciosa carga contra la pared de ceniza volcánica que se levantaba a un lado o de que cayese al precipicio que había al otro. Si el sitio ayuda, la técnica invita al vuelo del espíritu. Allí, entre las cenizas salidas de las entrañas del Mauna Kea, ante una vista diáfana del océano, parecía engendrarse una confluencia elemental del aire, la tierra, el fuego y el agua. El convoy adoptó la forma de una cruz gigantesca al acercarse a la cumbre, considerada en la antigua religión de la *Big Island* del archipiélago hawayano el hogar sagrado de la diosa de las nieves. Una recua de fords *Explorer* y toyotas *4Runner* era el tronco del emblema; el embalaje de acero tan peligrosamente sobresaliente dibujaba los brazos. Arriba, en medio de un paisaje lunar, a 4200 metros de altura, la cúpula plateada del observatorio *Géminis Norte* esperaba en la luz severa del Sol de junio a que le llegase la maravilla de cristal que completaba ese cuadro.

¿Se enojarían los dioses del lugar con esta invasión de la técnica? Tal vez. Quien suba por el pasadizo que lleva a la cima de ese hemisferio giratorio y brillante y extienda los brazos podrá proclamarse rey del mundo. Su cabeza será el punto más elevado de toda la cuenca del Pacífico.

La entrega del espejo en la cumbre cerraba una de las etapas más arriesgadas del proyecto Géminis. Pero iniciaba seis meses de trabajo frenético. El calendario dictaba que los ingenieros habrían de conectar y comprobar los sistemas principales del telescopio en medio año para que el observatorio viese la “primera luz” —es decir, tomase unas primeras instantáneas cósmicas— antes de Navidad del año pasado.

Lo apretado del plazo se debía a las limitaciones presupuestarias; también, a un sentido agudo de la rivalidad. Desde mayo de 1998, y en un intervalo de 10 meses, iban a captar su primera luz, además del Géminis, otros instrumentos colosales, el *Gran Telescopio* del *Observatorio Europeo del Sur*, en el norte de Chile, y el *Observatorio Astronómico Nacional* japonés. El telescopio nipón, *Subaru* (nombre japonés del cúmulo estelar de las Pléyades), emerge de otro cono de cenizas salpicado de rocas que se levanta a sólo unos cientos de metros.

El *Géminis Norte* no será el mayor telescopio de la última generación de colectores de luz. Y carecerá del equipo de cámaras y espectrógrafos ópticos e infrarrojos que poseen algunos de los rivales. Pero sus constructores están empeñados en superar a la competencia a la hora de tomar imágenes en la parte infrarroja del espectro electromagnético, el intervalo harto inexplorado donde los astrónomos buscan las regiones de formación estelar ocultadas por el polvo, que absorbe la luz visible. También es en esas longitudes de onda donde se encuentran las primeras galaxias porque, como se alejan de nosotros a velocidades inimaginables, su radiación se corre a ese extremo del espectro.

A mediados de diciembre podía ya discernirse en el observatorio, entre las piezas de este mecano para titanes, algunas de las cuales yacían todavía en el suelo de acero, la característica que distingue al *Géminis Norte*. Mientras resonaba el eco de los golpes del metal contra el metal bajo la cúpula de 36 metros de diámetro, Matt Mountain, director del programa, miraba la parte superior del telescopio, a unos 20 metros de altura, donde el espejo secundario, de un metro de diámetro, enfocará en un estrecho y constante haz la luz captada por el espejo primario de 8,1 metros de diámetro. Allí arriba, entre el primario y el cielo, donde la mayoría de los telescopios exhibe un grueso armazón lleno de instrumentos especiales, sólo había dos ligeras varillas de acero entrecruzadas. Semejan una araña de patas arqueadas. “La araña emite radiación directamente hacia el haz del telescopio”, dice Mountain, la misma que hace que el acero frío brille en un detector de infrarrojos como un morillo caliente y que aquí ahogaría la débil señal interestelar. “Cuanto más fina sea la araña, tanto menor será la emisión.”

Mountain enumeró una lista de las características del diseño para reducir la emisión infrarroja, entre ellas el revestimiento plateado del espejo. La plata y otras medidas deberían dejar en un 3 o 4 por ciento la radiación infrarroja de fondo originada en el propio telescopio, menos de la quinta parte de la cifra típica en los observatorios terrestres. A continuación explicó los rudimentos del diseño de los telescopios avanzados. Contó que unas aberturas que se abren y cierran como unos enormes labios de aluminio expulsan las corrientes turbulentas de aire, los remolinos producidos por la diferencia de temperatura entre el telescopio, la cúpula y el aire circundante, que distorsionan la imagen dentro de la cúpula: “Podemos lograr que 300 toneladas de acero no difieran en más de un grado de la temperatura ambiental.”

Gracias a este cuidado con los detalles el Géminis debería poder discernir en el infrarrojo cercano rasgos de sólo siete centésimas de segundo de arco, resolución mayor que la del telescopio espacial *Hubble*, que tiene una apertura hasta cierto punto pequeña de 2,5 metros. Un segundo de arco es 1/3600 de un grado. Con la resolución más fina del Géminis un astrónomo podría en teoría leer el logotipo de la NASA en la Estación Espacial Internacional a una distancia de 350 kilómetros (si emitiera infrarrojos).

Mountain, astrónomo de formación, ha dedicado buena parte de su carrera profesional a la construcción y perfeccionamiento de instrumentos infrarrojos. Antes del Géminis había construido en Mauna Kea el espectrómetro del vecino UKIRT (Telescopio Infrarrojo del Reino Unido). Más tarde se encargó de las primeras etapas de una mejora de la óptica de ese telescopio.

La noche antes de subir a la cumbre, Mountain estuvo levantado hasta pasadas las doce cuidando a su hijo de un año, enfermo de tos ferina. Los hábitos nocturnos de un astrónomo habían preparado bien a Mountain para ser padre, y esa inclinación al insomnio le iba ser de gran utilidad en las próximas semanas, cuando la primera luz marcase un nacimiento de otra índole. De 42 años de edad, este inglés alto, entrado en carnes y pelo castaño en rizos, tiene un trato amable y campechano, que le cualifica para mediar y desenvolverse entre los participantes en el proyecto, científicos caprichosos unos, burócratas gubernamentales de siete naciones otros.

Cuando faltaba poco más de una semana para las Navidades, Mountain veía que el Géminis no sacaría sus primeras imágenes infrarrojas del firmamento hasta mediados de enero por lo menos. Una pequeña mancha en el programa establecido más de




2. VOLVER REFLECTORA una lámina de vidrio fue la tarea que les incumbió a cuatro ingenieros y técnicos del Géminis. En el vecino Telescopio Francocanadiense de Hawai (CFHT) (*izquierda*), trasladaron el espejo a mano desde la sala de lavado hasta la cámara de vacío. Esta evaporó una lámina muy fina de aluminio sobre la superficie del disco de vidrio (*centro*). Luego John Filhaber, del Géminis, y Barney McGrath, experto en revestimientos del CFHT que sostiene la linterna, inspeccionaron la pátina altamente reflectora (*derecha*).

cuatro años antes. En realidad ni Mountain ni el jefe del proyecto, Jim Oschmann, sabían exactamente cuánto trabajo quedaba por hacer antes de que pudiera descorrerse la abertura de observación de la cúpula y se apuntara el gigante de 342 toneladas hacia un punto estelar.

La expectación invadía la cúpula mientras ingenieros y técnicos, embutidos en monos marrones, se suspendían como simios de la estructura del telescopio para reparar los pliegues de acordeón de la cubierta metálica del primario. Los técnicos instalaban fibras ópticas y cables eléctricos mientras padecían el aire helado de la cúpula sin calefacción. “Necesito un par de pulmones más”, exclamaba un electricista del observatorio, Andrew Gushiken, que reaccionaba así al poco oxígeno, un 40 por ciento menos que el que disfrutaban los bañistas unos kilómetros más bajo. Los obreros hicieron los últimos ajustes, internos y externos, de la celda del espejo, la gigantesca estructura cilíndrica que sostiene a éste y le da, bajo el control de unos ordenadores, la forma adecuada. En una pizarra blanca estaba escrita una advertencia para los que disfrutasen de un descanso: “No Observar en la Plataforma de Observación”.

“Un retraso de la primera luz de un mes es aceptable, pero no podemos permitirnos más aplazamientos”, recalcó Mountain. “La credibilidad de este programa y de los que vengan después depende de ello.” Que la fecha prevista se aplazara aún más podría retrasar el plan de trasladar el equipo de ingenieros al norte de Chile, donde, como se deduce del nombre *Géminis*, un telescopio gemelo abrirá su ventana al universo antes de que su hermano del hemisferio norte cumpla dos años. Con los *Géminis Norte* y *Sur* los astrónomos podrán elaborar un programa de observaciones que abarcará todo el cielo, desde las regiones de formación estelar de las Nubes Magallánicas hasta las galaxias del Campo Profundo del *Hubble*.

Otra razón de que el tiempo corriese deprisa para Mountain y su equipo era el carácter público de la obra. No sólo proporcionará un panorama celeste más amplio, sino que dará tiempo de observación a más astrónomos que cualquier otro gran telescopio de los Estados Unidos. Los Géminis se convertirán en los Telescopios del Pueblo, los observatorios nacionales con espejos de 8 metros de EE.UU., el Reino Unido, Canadá, Australia, Argentina, Brasil y Chile. En contraste con los telescopios construidos con fondos privados, los *Géminis* estarán a disposición de cualquier astrónomo de estos países que convenza de los méritos de su propuesta a la comisión que asigna los tiempos de observación.

El gobierno de los Estados Unidos se ha comprometido a financiar la mitad del coste del proyecto Géminis, pero con la condición de que no exceda de 88 millones de dólares. Una demora en el telescopio del norte podría aumentar los costes y dificultar la solicitud de fondos destinados a equiparlo con una instrumentación completa en los próximos años.

El proyecto ha sufrido estrecheces financieras. Las características minimalistas del diseño son, según Mountain, un monumento a los rigores de la contabilidad, no menos que al ingenio técnico. La espartana parte superior del telescopio limita el ruido infrarrojo, pero a costa de prescindir de una cámara de campo ancho que muchos astrónomos deseaban para cartografiar una zona amplia del cielo. El sacrificar este y otros aparatos útiles permitió que el equipo del Géminis mantuviera el coste del telescopio dentro del presupuesto, que ahora es de 184 millones de dólares. El único desvío ascendió a 8 millones de dólares, en concepto de mejores sensores y unos componentes empleados para revestir el espejo con plata en Chile.

Japón, por el contrario, ha gastado 350 millones de dólares en su único telescopio; no han escatimado dinero en su afán de asumir un papel prominente en la astronomía de vanguardia.

La preocupación de Mountain por cumplir las fechas y costes previstos nacía también de las controversias que persiguieron al proyecto en sus





primeros años. Pocos meses después de que Mountain fuera contratado en 1992 (ascendió al puesto de director en 1994), el proyecto por poco se vino abajo. La Universidad de Arizona impugnó la decisión de conceder el contrato de la colada del espejo a Corning, la compañía que había ofrecido el precio más bajo. En el Laboratorio de Espejos de ese centro, encabezado por J. Roger Angel, "creían", según Mountain, "que el contrato les pertenecía por derecho".

El equipo de Angel objetó que las pequeñas ráfagas de viento del interior de la cúpula flexionarían esa lentilla gigantesca —de ocho metros de ancho, aunque de un grosor de sólo 20 centímetros— y la luz estelar se distorsionaría. Según la universidad, con ese diseño el espejo no aguantaría tanto como con el suyo, una superficie de poco grosor sostenida por un "panal" rígido de cristal de borosilicato. En el debate intenso que siguió, un comité independiente, convocado por la Fundación Nacional de la Ciencia, recomendó que el contrato pasase a la Universidad de Arizona.

Durante los 11 meses siguientes, el equipo del Géminis tuvo que justificar hasta los puntos más insignificantes del diseño. Por fortuna, otro comité revisor del diseño —esta vez convocado no sólo por la Fundación Nacional de la Ciencia, sino también por la Asociación de Universidades para la Investigación Astronómica— refrendó la opción inicial del equipo Géminis y permitió que el programa siguiese su rumbo original.

Mountain había dejado la sede del Géminis en la ciudad portuaria de Hilo y subido al Mauna Kea para presenciar uno de los muchos pasos en el camino hacia la primera luz. El grupo de ingenieros que trabajaba en la cumbre había ido tachando objetivos cumplidos de la lista de tareas pendientes. Habían aluminizado el espejo primario y lo habían instalado en su celda cilíndrica. Ahora llegaba el momento de poner el conjunto del primario en su lugar definitivo y adosarlo a la estructura del telescopio.

Mientras avanzaba el trabajo, Mountain y Oschmann, situados en la plataforma de servicio del bastidor del telescopio, tenían a la vista, más abajo, a un lado de la cúpula, una reluciente superficie cóncava de metal que descansaba sobre una plataforma y que desde allí recordaba a una piscina. En el andamio que había junto al espejo Larry Stepp, el encargado de la parte óptica del proyecto, y el ingeniero opto-mecánico Eric Hansen apretaban las tuercas que aseguraban el espejo de tal modo de que ni siquiera un terremoto pudiese sacarlo de su celda.

"Os digo que no es ésta precisamente la parte que mejor impresión me cause", decía Stepp a Mountain y Oschmann, lamentando que hubiese que hacer ajustes mecánicos sobre la superficie del espejo. En el equipo del Géminis, Stepp había asumido el papel de protector del espejo, el que instaba en todo momento que se siguiese el camino más cauteloso para que esta cristalina joya de más de 10 millones de dólares siguiera intacta.

El espejo es una obra maestra, trabajada con suma simetría. A lo largo del diámetro de su superficie no varía, de pico a depresión, en más de 16 nanómetros (milmillonésimas de metro); es decir, alrededor de la mitad de lo especificado en el contrato con REOSC. Ningún punto está a más de 140 nanómetros de la lisura absoluta. "Si se estirase este espejo hasta igualar la extensión del Atlántico", asegura Mountain, "la ola más alta tendría 30 centímetros."

La superficie del espejo es punto de referencia para los nuevos telescopios. Cuando se pulió el espejo del Géminis un científico del Subaru llamó para pedir información sobre los resultados. La calidad del espejo del Subaru, una vez concluido, superó a la del Géminis en cuatro nanómetros. A su vez, el proyecto Géminis entregó los resultados del Subaru a REOSC mientras se pulía el espejo del Géminis Sur, de Cerro Pachón.

Trasladar el espejo sólo unos metros por el suelo de la cúpula no debería haber llevado más que unos minutos, pero se tardó hora y media. Las 80 toneladas de la celda descansaban sobre una suerte de aerodeslizador neumático que vibraba vacilantemente hacia delante. Tropezaba una y otra vez con un vano que había entre el suelo de la cúpula y la plataforma central giratoria en la que se asienta el telescopio. Dos obreros se turnaban para tensar un cable y tirar así de la celda. Otro saltaba sobre el cable, aportando su peso al esfuerzo.

Hubo que improvisar docenas de soluciones de este estilo para que la obra saliera adelante. Dos días antes, John Filhaber, el encargado de

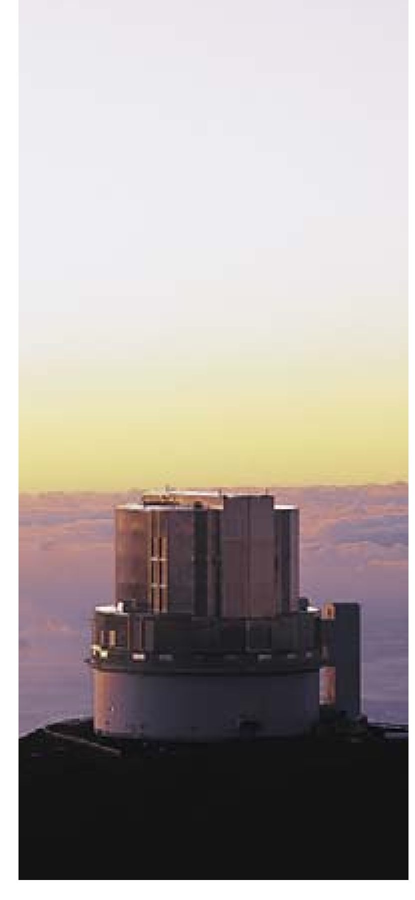
integrar las miríadas de sistemas del Géminis, había ayudado a tres colegas a arrastrar el espejo secundario, un disco de vidrio de alrededor de 60 kilogramos de peso, por el suelo de hormigón de un observatorio vecino. Vestidos con máscaras blancas de cirujano y gorras, batas y botas de sala blanca, los cuatro hombres cargaron con el espejo como si fuese un mueble.

Filhaber hubiese preferido evitar este traslado arriesgado, pero la cámara de revestimiento del Géminis, según la publicidad del proyecto la más avanzada jamás construida, se había averiado diez días antes en una sesión maratoniana que duró toda una noche. La cámara contiene un magnetrón; este aparato arranca átomos de aluminio de una hoja metálica mediante un plasma de iones de argón y los deposita como una película reflectora ultrapura sobre el espejo de vidrio. (Para cubrir el espejo entero de ocho metros de diámetro bastó con la cantidad de aluminio que lleva un lata de cerveza.)

El Observatorio Real de Greenwich había construido la cámara. A la que fue institución científica más antigua de Inglaterra, parece que acosada por los problemas presupuestarios le preocupaba más su defunción inminente que el contrato con el proyecto Géminis. "La construyeron en sus últimos días de existencia, y se nota", se quejaba Filhaber.

Para principios de diciembre Filhaber llevaba luchando meses por conseguir que la máquina de revestimiento funcionara correctamente y tenía abandonada la coordinación de los múltiples sistemas del Géminis. No podía aplazarse más el revestimiento del espejo primario. Por eso, un largo día él y tres técnicos tuvieron que tirarse siete horas con los ojos pegados a los contadores que medían la corriente que pasaba por el magnetrón. "Nunca había funcionado tanto tiempo sin averiarse", dijo Filhaber. "Ni respirábamos."

Justo entonces, cuando faltaban sólo 20 minutos para acabar y un solo segmento de cristal por cubrir, el voltaje bajó a cero y la corriente subió por las nubes. Un cortocircuito había apagado la máquina. Se temió lo peor. El magnetrón podría haber cortado la superficie del espejo. Volver a arrancar la máquina causaría una ondulación en el revestimiento; quizá hasta tendrían que retirar el aluminio y empezar de nuevo. "Se nos vino a la mente la resolución del *Apolo 13* en su viaje de vuelta de la Luna. Nuestras vidas no corrían peligro, pero el espejo sí, y era nuestra vida."





Filhaber, de 35 años de edad, confiesa, al hilo de lo manifestado, que es un tanto temerario. De estudiante en Columbia organizaba escaladas nocturnas en los puentes de Brooklin y de George Washington. Vio el contratiempo como un reto. Se puso a alinear el magnetrón a ojo para terminar el revestimiento. Lo logró con su equipo, dejando el espejo con un revestimiento adecuado para recibir la primera luz.

Con la máquina del Géminis todavía averiada, el grupo de Filhaber pidió prestada la cámara de revestimiento del vecino Observatorio del Telescopio Francocanadiense de Hawai; colocaron en su interior el espejo secundario sin problemas. A finales de enero Filhaber dejó el proyecto.

El hito de la primera luz es puro formalismo. En el caso del Géminis no significaba que el telescopio se encontrase en condiciones de ser entregado a los astrónomos para que éstos pudiesen mirar el firmamento las noches claras. Más bien quería decir sólo que a juicio del director, dos de los científicos y el encargado de las relaciones públicas del proyecto Géminis iban a poder enseñar varias de las muchas imágenes que se había sacado con una cámara infrarroja prestada sin correr el riesgo de recibir una lluvia de críticas de la comunidad astronómica.

La verdadera primera luz se recibió a finales de diciembre, y tuvo un inquietante aire a experimento de colegio. La luz estelar reflejada en el gran paraboloide de vidrio relucía por encima de éste en una cartulina, un punto de unos pocos milímetros de diámetro. El punto —un reflejo de Júpiter— permitió que se calibrase el gran espejo.

A finales de diciembre y a lo largo de enero el proyecto fue superando lentamente otras pruebas con las que se iba comprobando si merecía el imprimátur de la primera luz. No obstante, debido a problemas mecánicos y de la programación informática se sobrepasó la fecha prevista de mediados de enero. Sin embargo, en la noche del 29 de enero el Géminis estaba listo para apuntar al cielo y pasar un nuevo rito de primera luz: tomar una serie de imágenes con los espejos primario y secundario ya instalados.

A las nueve y media de la noche reinaba la oscuridad en la cúpula del Géminis, salvo por el verde resplandor de la pantalla de un ordenador. La compuerta de la abertura de la cúpula se corrió y el interior se iluminó con la luz de la luna llena. El telescopio se puso firme, apuntado al cenit; curiosamente dio con Cástor y Pollux,



3. LA PUESTA DE SOL en Mauna Kea se refleja en la cúpula del Géminis (*izquierda*), que tomó a principios de febrero una de sus primeras imágenes de una estrella; la observan (*abajo*) Jim Oschmann (*delante*) y Matt Mountain. La cúpula del Subaru (*extremo izquierdo*) recibió su primera luz en enero.



las dos estrellas más brillantes de la constelación de Géminis.

Varias horas más tarde, tras una sucesión de fallos de los programas informáticos, nacía una estrella en las pantallas de ordenador. Designada con el número 1253 en uno de los incontables sistemas de catalogación que a los astrónomos les gusta tanto compilar, esta criatura sin nombre se presentó como una mancha asimétrica de falso color naranja tanto en la sala de control de la cumbre como en los ordenadores de las oficinas de la sede de Hilo, donde la mayoría de los astrónomos pasarán las noches observando el cielo. En la cima de la montaña, Oschmann se esforzaba por ajustar a mano los mecanismos que actúan sobre el espejo para corregir la elongación vertical característica del astigmatismo. Unos minutos más tarde se veía una esfera redonda.

Los ajustes de Oschmann mejoraron la resolución de 10 a 1 segundo de arco en unos minutos, proceso que a veces ha llevado años en telescopios de cuatro metros más antiguos. En Hilo, Mountain había estado observando las imágenes en un terminal de ordenador y las idas y vueltas de Oschmann en un monitor de teleconferencia. Reinaba una atmósfera de júbilo, pero a Mountain se le veía sombrío y taciturno. No era porque aquella mañana el *Honolulu Advertiser* hubiese publicado en portada una fotografía de la nebulosa de Orión sacada por el telescopio Subaru, imagen que a él le hubiera gustado repartir. Sus sentimientos tenían que ver con su responsabilidad ante la magnitud de proyecto. "Con lo difícil que había sido llegar hasta ahí, percibía en ese momento que el trabajo duro acababa de empezar."

La declaración formal de que se había recibido la primera luz tuvo que ser aplazada hasta más allá de mediados de febrero. La ligera parte superior del telescopio —característica que había reducido costes y se diseñó para facilitar las observaciones en el infrarrojo— ahora resultaba ser un eslabón débil. Uno de los sistemas controlados informáticamente del telescopio no movía el espejo secundario con suficiente rapidez para contrarrestar la borrosidad creada por las vibraciones de la estructura cuando la sacudía el viento; el arreglo de los programas y dispositivos correspondientes era un trabajo de consideración. Con todo, aún sería posible obtener con la primera luz imágenes impresionantes, de calidad suficiente para ser distribuidas públicamente, si había la suerte de que el telescopio disfrutase de una serie de noches calmas y despejadas. Había que esperar a que disminuyesen las nevadas y las heladas, los fuertes vientos en particular que imperan en cualquier cima de 4000 metros, incluso en Hawai.

En realidad, la primera luz marca el comienzo de 15 intensos meses en los cuales los ingenieros y los astrónomos trabajarán juntos en afinar el instrumento para que cumpla unas especificaciones exigentes que imponen precisiones de menos de un segundo de arco. Para alcanzar todo el potencial del telescopio el equipo instalará un sistema de óptica adaptativa que compensará las turbulencias atmosféricas que arruinarían las imágenes del telescopio.

Si todo va bien para el Géminis, a mediados del año 2000 los astrónomos tomarán pleno control del telescopio. Mucho antes de que esto ocurra, una buena parte de los ingenieros se irá con sus monos marrones al norte de Chile. Allá tendrán la oportunidad de aprender de los errores del pasado mientras ensamblan un clon sureño de la máquina de Mauna Kea. Mountain intenta que su equipo mire más allá aún de la conclusión del Géminis Sur. En sus escasos momentos de ocio, les pide que piensen en lo que se necesitaría para construir un telescopio de 50 metros de diámetro, formado quizá, como los renombrados telescopios Keck de Mauna Kea, por una serie de elementos conectados. Cada uno de los segmentos podría tener el tamaño del espejo primario del Géminis. Esta aspiración a conseguir grandes tamaños —que algunos astrónomos llaman "envidia de apertura"— posiblemente no tendrá fin. Las dimensiones del universo recuerdan que nunca un telescopio podrá ser demasiado grande.

Mark Alpert

JOHN H. CONWAY: Algo más que diversión

El público lo asocia al juego "Vida". Muy pocos saben de su destreza en encontrar teoremas velados bajo sencillos acertijos. Entrar en el despacho que John H. Conway ocupa en la Universidad de Princeton es como sumergirse en un mundo de atracciones matemáticas. Cual globitos destellantes en un salón de baile, cuelgan del techo docenas de poliedros hechos de cartulinas de colores. Aquí, una botella de Klein construida de malla metálica; allá, junto a la ventana, modelos de redes cristalinas. Del suelo se alza una pirámide de pelotas de tenis. En medio de esa barahúnda, Conway, reclinado en su sillón, con la cara semioculta tras las gafas y una poblada barba gris. A todas luces, este ecléctico matemático de 61 años se encuentra en su elemento.

"¿Qué día naciste?", me pregunta tras el saludo de rigor.

"El 19 de abril de 1961", respondo.

"¡Martes!", apostilla. Y se corrige. "¡No, córcholis! ¡Miércoles!" Levemente contrariado por el fallo, me explica que hace tiempo se le ocurrió un algoritmo para determinar el día de la semana correspondiente a una fecha cualquiera. Se llama la Regla del Día del Juicio. Muy sencillo, le permite hacer los cálculos de memoria. No suele tardar ni dos segundos en extraer la respuesta correcta. Para mejorar en rapidez, se ejercita con el ordenador. Cada vez que lo pone en marcha, la máquina le reta a bote pronto con fechas al azar, según un programa que le ha pergeñado.

¿Para eso le paga un sueldo la Universidad de Princeton? La verdad es que, a lo largo de los últimos treinta años, Conway ha realizado algunas de sus mayores contribuciones a la teoría matemática analizando sencillos acertijos. "A mí me resulta imposible ir al despacho y decir: 'Hoy voy a escribir un teorema'", admite. "Habitualmente tengo una docena de cosas en la cabeza, entre ellas juegos y adivinanzas. De vez en cuando, si me remuerde la conciencia, trabajo en algo útil." El trabajo útil de Conway abarca desde teoremas sobre nudos y empaquetamientos de esferas hasta el descubrimiento de una clase de números totalmente nueva, denominados con buen tino números surrealistas.

Nacido en Liverpool en 1937, mostró un talento temprano. A la edad de cuatro años, según su madre, recitaba las potencias de dos. La Luftwaffe bombardeaba por entonces la ciudad inglesa. Guarda un imborrable recuerdo de uno de los ataques. "Cierta noche, mientras mi padre nos llevaba al refugio, miré al cielo. Se veían las luces de los reflectores sobre nuestras cabezas y las bombas cayendo de los aviones. Se precipitaban en ristras, arremolinándose. Era tan bonito que dije: '¡Mira, papá! ¿A que es lindo?'".

Conway se matriculó en la Universidad de Cambridge, donde estudió teoría de números y lógica y acabó por obtener una plaza en el departamento de matemáticas. En su tiempo libre se aplicó con avidez al juego del backgammon. "En Cambridge solía jugar al backgammon en la sala de recreación", recuerda. "Mis colegas, más sosegados, venían de vez en cuando a tomar un café o un té, pero yo me pasaba allí el día entero." No salió de la medianía hasta finales de los sesenta, cuando quedó intrigado por una red teórica que se extiende en 24 dimensiones. Reflexionando sobre la figura, descubrió un nuevo grupo finito, que es el conjunto de simetrías de un objeto geométrico. Un cubo, por ejemplo, tiene 24 simetrías: existen 24 maneras de girarlo y dejarlo en la misma posición. Pero el grupo de Conway, como se llamó, tiene más de 10^{18} simetrías, lo que suponía el mayor grupo finito conocido en el momento de su descubrimiento. (Más tarde le quitó esa prerrogativa el grupo Monstruo, con más de 10^{53} simetrías.)

Más o menos por entonces, le daba vueltas a la idea de un constructor universal, estudiado por John von Neumann en los años cuarenta. Un constructor universal es una máquina



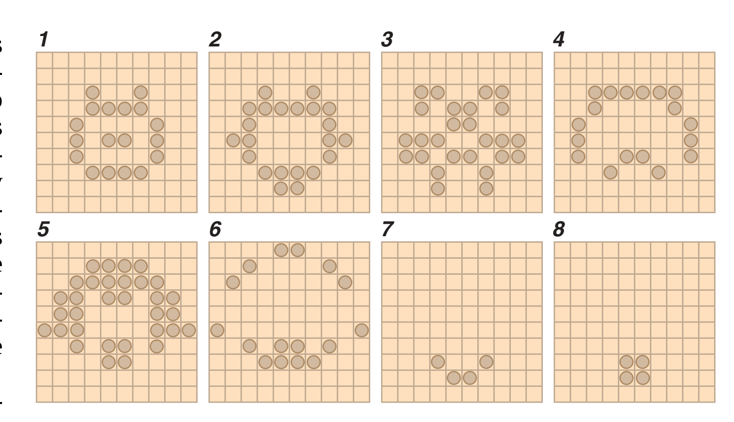
Reflexionando sobre un poliedro: el matemático John H. Conway ha realizado importantes contribuciones a la geometría, la teoría de números, la teoría de grupos y la topología

hipotética que puede construir copias de sí misma, algo que sería muy útil para colonizar planetas remotos. Ese matemático norteamericano creó un modelo matemático para una máquina así, basándose en unos ejes cartesianos (en esencia, una cuadrícula ampliada). Conway simplificó el modelo, y se convirtió en el ahora famoso juego "Vida".

El juego arranca con una serie de fichas, que representan las células "vivas", dispuestas sobre el tablero. Se van luego eliminando las fichas que sólo tengan a su alrededor otra ficha o ninguna y las que tengan más de cuatro vecinas (las células representadas "mueren" así de aislamiento o a causa de la superpoblación). Las fichas que se rodean de dos o tres vecinas permanecen en el tablero. Además, "nacen" nuevas células: se añade una ficha en cada casilla vacía que presente exactamente tres casillas vecinas ocupadas. Por iteración de las reglas, se puede crear una sorprendente variedad de formas de Vida, como "planeadores" y "naves espaciales" que se mueven sin cesar por el tablero.

Conway le enseñó el juego de Vida a su amigo Martin Gardner, quien durante mucho tiempo escribiera la sección "Juegos Matemáticos" de *Scientific American* (mantenida por *Investigación y Ciencia* desde su aparición en octubre de 1976). En octubre de 1970 Gardner describió el juego en *Scientific American,* y obtuvo un éxito inmediato. Informáticos entusiastas escribieron programas que permitían crear formas de Vida aún más complicadas. Incluso hoy, pasados más de 30 años, sigue recibiendo cuantiosos mensajes electrónicos sobre Vida. "El juego hizo de Conway una celebridad de la noche a la mañana", comenta Gardner. "Pero también abrió una nueva disciplina en la investigación matemática, el campo de los autómatas celulares."

Conway, sin embargo, se dedicó a otros menesteres. Algunos de sus colegas de Cambridge eran hábiles jugadores de Go, un antiguo pasatiempo. Observándolos, se propuso desarrollar una representación matemática del mismo. Advirtió que, hacia el final de una partida típica, cuando el tablero está cubierto por serpenteantes líneas de fichas negras y blancas, el juego se asemeja a la suma de varios juegos menores. Conway cayó en la cuenta de que algunos juegos se comportan en realidad como los números. Esta percepción le llevó a formular una nueva definición de los números que comprendía no sólo los ya familiares (enteros, racionales, reales y demás) sino también los números transfinitos, que representan los tamaños de conjuntos infinitamente grandes.



Una disposición de fichas del juego de la Vida: el gato de Cheshire, que se transforma en una sonrisa (7) y finalmente en la huella de una zarpa (8)

Sabían los matemáticos desde hacía tiempo que había más de un tipo de infinito. El conjunto de los enteros, aunque infinitamente grande, es menor que el conjunto de los reales. La definición de Conway abarcaba todos los números transfinitos y, lo que era aún mejor, permitía que los matemáticos les aplicaran todas las operaciones algebraicas. Fue una proeza teórica: poniendo los números finitos y transfinitos en la misma cesta, Conway aportó una fundamentación lógica de todos los números. Donald E. Knuth, informático de la Universidad de Stanford, quedó tan impresionado por los progresos de Conway que escribió una singular novela, titulada *Números Surrealistas*, para explicar la teoría. En el relato, Conway asume el papel de Dios (la voz de uno de los caracteres, llamado "C", retumba desde el cielo). Pese a la desmesura de la comparación, Conway reconoce que la modestia no es su fuerte. "Tras realizar un descubrimiento, mis sentimientos son un poco ambiguos", dice. "Admiro la belleza de lo que he descubierto, de cómo encaja todo. Pero también admiro mi propia destreza al descubrirlo."

El interés de Conway por los juegos culminó en 1982 con la publicación de *Winning Ways for Your Mathematical Plays*, una obra en dos volúmenes que escribió con Elwyn R. Berlekamp, de la Universidad de California en Berkeley, y Richard K. Guy, de la Universidad de Calgary. El libro se ha convertido en obra de referencia de la matemática recreativa; describe docenas de juegos que desafían la mente, la mayoría inventados por los autores, con nombres extravagantes como Sapos y Ranas. Pero el principal propósito del libro, insiste Conway, no es la diversión. "Me interesa la teoría que subyace bajo el juego, no éste. Se me ocurrió la teoría de números surrealistas analizando el Go, pero yo realmente nunca eché una partida." El backgammon, su pasatiempo preferido, desafía el análisis matemático porque involucra el ingrediente del azar.

Desafortunadamente, la vida personal de Conway no es tan ordenada como sus teorías matemáticas. Ha sufrido fases de depresión y un ataque al corazón. A mediados de los ochenta se trasladó de Cambridge a Princeton, y desde entonces gran parte de su trabajo se ha centrado en la geometría. Sigue investigando las simetrías de las redes cristalinas, lo que explica los modelos prendidos en el despacho. No olvida el "proyecto ambicioso", una revisión de los axiomas fundamentales de la teoría de conjuntos. Se lamenta de pérdida de vigor. "Antes solía pasar por esas fases encendidas en las que no podía dejar de pensar en un problema", admite. "Pero ahora ya no son tan frecuentes. Hace un montón de tiempo que no tengo ninguna."

Sea como fuere, la matemática le reserva un lugar en la historia. "Es difícil predecir cuál de sus resultados ejercerá mayor influencia en los matemáticos del futuro", dice Martin Kruskal, de la Universidad Rutgers, que ha investigado durante años los números surrealistas. Al propio Conway le preocupa que el éxito de sus trabajos en juegos vele sus aportaciones más significativas, como el descubrimiento de los números surrealistas y el grupo de Conway. No duda, empero, de que los divertimentos mentales pueden llevar a la matemática más seria. "A veces, algo que se consideraba frívolo puede resultar que es un profundo problema estructural. Y eso es lo que provoca el interés de los matemáticos."

Ciencia y sociedad

Simetría bilateral

Primeros organismos

No parece la sistemática zoológica, a estas alturas del desarrollo de la ciencia, proclive a sufrir grandes convulsiones. O no lo parecía. Tal es quizás una de las primeras derivaciones de la investigación que ha llegado a la conclusión de que los Platelmintos acelos son los primeros organismos con simetría bilateral.

Lo dice su propio nombre: Bilateria o bilaterales son metazoos, organismos multicelulares, con simetría bilateral. Poseen, pues, un plano único que divide su cuerpo en dos partes simétricamente iguales, una derecha y otra izquierda. Dichos organismos presentan un eje anteroposterior (cabeza-cola) y un eje dorsoventral muy definidos; además, el sistema nervioso se halla concentrado en la región cefálica.

Antes de que surgieran los organismos bilaterales, los metazoos existentes (esponjas, cnidarios, ctenóforos) tenían simetría radial; eran organismos diblásticos, lo que significa que constaban sólo de dos capas embrionarias, a saber, ectodermo y endodermo.

La aparición de la simetría bilateral representó un gran avance evolutivo respecto a la simetría radial. Sucedió paralelamente a una mayor definición del eje anteroposterior, a la aparición del eje dorsoventral y a una clara cefalización. Todo ello dio lugar a la locomoción unidireccional frente a los hábitos sésiles, multidireccionales, de la mayoría de los organismos de simetría radial.

Hubo más. Coincidió ello en el tiempo con otra gran innovación evolutiva: la formación de una tercera capa embrionaria, el mesodermo. Los animales con simetría bilateral son, pues, organismos triblásticos, que poseen ectodermo, endodermo y mesodermo. Del mesodermo deriva la mayoría de los órganos internos del cuerpo; junto al ectodermo, da lugar a toda la gama de apéndices (extremidades, alas, aletas, etcétera), sólo presentes en organismos bilaterales, que facultan conductas locomotoras eficaces y novedosas.

Gracias a esa serie de novedades evolutivas, los organismos bilaterales aumentaron en tamaño y complejidad, lo que amplió sus posibilidades de explorar nuevos nichos ecológicos. Prueba evidente de ello es que, de los 35 *phyla* de Metazoos existentes hoy en día, más del 90 por ciento son bilaterales y triblásticos.

El registro fósil muestra que los *phyla* bilaterales aparecieron y se diversificaron de manera repentina (desde el punto de vista paleontológico, es decir, en un intervalo de 10 a 20 millones de años) durante el inicio del período Cámbrico, fenómeno al que se ha denominado, por su rapidez, Explosión Cámbrica.

La súbita aparición de organismos bilaterales triblásticos en el Cámbrico ha impedido saber cuál fue y cómo era el primer organismo bilateral, qué tipo de desarrollo y ciclo vital presentaba o qué hábitos ecológicos mostraba. Durante casi 150 años morfólogos y embriólogos han debatido intensamente acerca de su naturaleza, sin llegar a una solución admisible por todos.

1. Paratomella rubra, *uno de los acelos utilizados en este estudio, procedente de las playas de Sitges (Barcelona). Longitud, aproximadamente 1 milímetro*

Entre las hipótesis sobre la adquisición de la bilateralidad más aceptadas destaca la basada en un aumento paulatino de complejidad a lo largo de la evolución, desde organismos triblásticos sencillos (acelomados), pasando por pseudocelomados de complejidad creciente, hasta llegar a los celomados. En consecuencia, los *phyla* de organismos acelomados, principalmente el *phylum* Platelmintos (gusanos planos), serían los descendientes actuales más próximos a los primeros bilaterales.

Frente a esa hipótesis se esgrime la llamada teoría del arquicelomado. Propone que los primeros bilaterales serían ya organismos complejos, probablemente segmentados y celomados; los acelomados y pseudocelomados procederían del grupo "arquicelomado" por simplificación.

La limitada capacidad de resolución de la morfología y embriología comparadas y del registro fósil se ha visto equilibrada por el uso creciente, desde los años ochenta, de métodos moleculares aplicados a la filogenia. Dichos métodos se basan en una premisa básica: la acumulación de substituciones en la molécula del ADN es un proceso "más o menos" constante a lo largo del tiempo. Esta acumulación de cambios permite, mediante la comparación de las secuencias de organismos actuales, deducir la historia evolutiva de los distintos grupos animales.

En 1993 nuestro equipo de taxonomía y filogenia del Departamento de Genética de la Universidad de Barcelona, introdujo métodos moleculares para comprobar si los Platelmintos eran o no los bilaterales más primitivos. Para ello secuenciamos el gen que cifra el ARN ribosómico 18S (ADNr 18S) de un gran número de especies pertenecientes a este *phylum*, y lo comparamos con secuencias de un amplio espectro de *phyla* de metazoos.

Los resultados que obtuvimos demostraban que los Platelmintos no eran un grupo basal dentro de los Bilateria, sino un grupo em-

parentado con los protóstomos Spiralia (que abarcan moluscos y anélidos, entre otros).

Pero había un orden de Platelmintos muy simples, los acelos, que aparecían en los análisis separados del resto de los Platelmintos e instalados en una posición basal respecto a los demás bilaterales. De ello se deducía que los acelos podían ser los descendientes directos de los primeros bilaterales y que el *phylum* Platelmintos sería polifilético.

Los resultados mencionados presentaban una importante dificultad metodológica. Los acelos secuenciados hasta entonces (dos especies) mostraban un ritmo de acumulación de cambios en su ADN muy superior al de la mayoría de los metazoos. Cuando se produce ese fenómeno, los organismos implicados se agrupan entre sí y se ubican en posiciones basales, más ancestrales, de las que en realidad les corresponde. ¿Sucedía eso con los acelos?

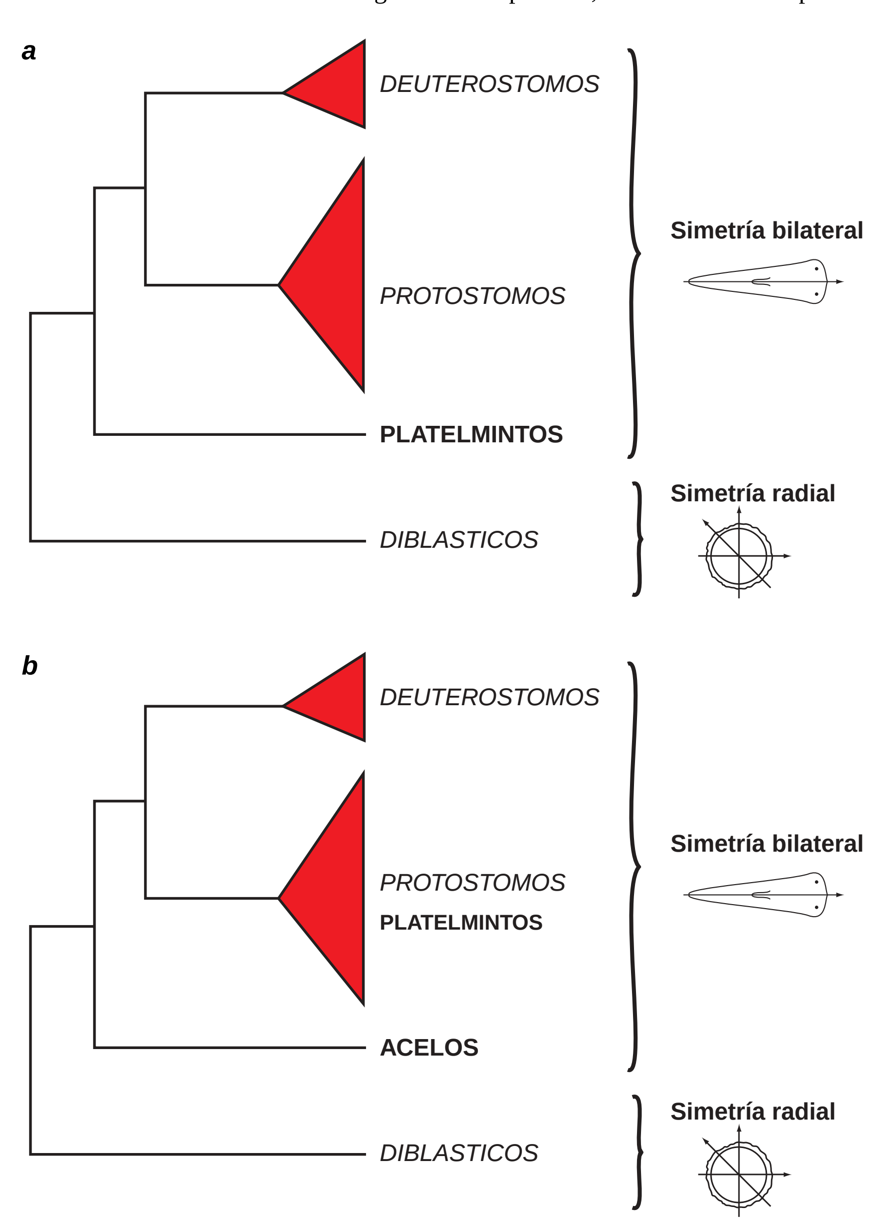
Para averiguarlo, decidimos en otoño de 1996 secuenciar el máximo número posible de especies de acelos. Buscábamos dar con uno, o con varios, que experimentara una tasa de cambio similar al resto de los metazoos y nos permitiera, por tanto, establecer comparaciones. Si lo encontrábamos, podríamos acotar su posición real en el árbol filogenético.

Secuenciamos 18 especies diferentes de acelos. Hallamos una, *Paratomella rubra*, con una tasa de cambio similar al resto de los metazoos. Esta especie se tomó como objeto de referencia en un exhaustivo análisis filogenético que incluía representantes de todos los *phyla* de metazoos; incluidos, por supuesto, los *phyla* propuestos también como posibles ancestros de los Bilateria (Mesozoos, Gnatostomúlidos, Quetognatos, Gastrotricos, y Nemátodos).

Los análisis moleculares confirmaron que los acelos no pertenecen a los Platelmintos. Indicaron, asimismo, que son descendientes directos de los primeros metazoos con simetría bilateral, anteriores al resto de los Bilateria. Se trata, pues, de un linaje puente entre los organismos diblásticos (radiales) y los triblásticos (bilaterales). Constituyen, en resumen, un primer experimento de simetría bilateral anterior a la explosión del Cámbrico.

Pasemos del nivel molecular al embriológico y morfológico. También éstos apoyan la separación de los acelos del resto de los Platelmintos y de los Protostomados Spiralia. En primer lugar, los acelos presentan una segmentación de tipo espiral en duetos, claramente distinta de la típica en cuartetos. En segundo lugar, la modalidad de formación del mesodermo en acelos es endomesodérmica, no ecto– y endomesodérmica simultáneamente. Por último, el sistema nervioso de los acelos es mucho más simple; carece de neuropilo, así como de la clásica distribución ortogonal de fibras nerviosas longitudinales y transversales.

El considerar a los acelos los organismos existentes más cercanos al supuesto precursor de los bilaterales comporta consecuencias de interés. En primer lugar sugiere que, antes de la Explosión Cámbrica, habría organismos triblásticos dotados de simetría bilateral y originados durante un período, más o menos prolon-



2. Dos hipótesis filogenéticas sobre los primeros organismos con simetría bilateral. De acuerdo con la hipótesis clásica (a), *los acelomados del* phylum *Platelmintos serían los primeros organismos con simetría bilateral. Con posterioridad, habrían aparecido organismos más complejos, pseudocelomados y celomados, formando las dos grandes agrupaciones de* phyla *denominadas Protóstomos y Deuteróstomos. Según la nueva hipótesis filogenética propuesta por los autores* (b) *e inferida a partir de las secuencias del gen ribosómico 18S, los acelos no pertenecen a los Platelmintos, sino que son los descendientes directos de los primeros bilaterales. A su vez, el resto de los Platelmintos aparecen como un grupo, seguramente basal, de organismos protostomados*

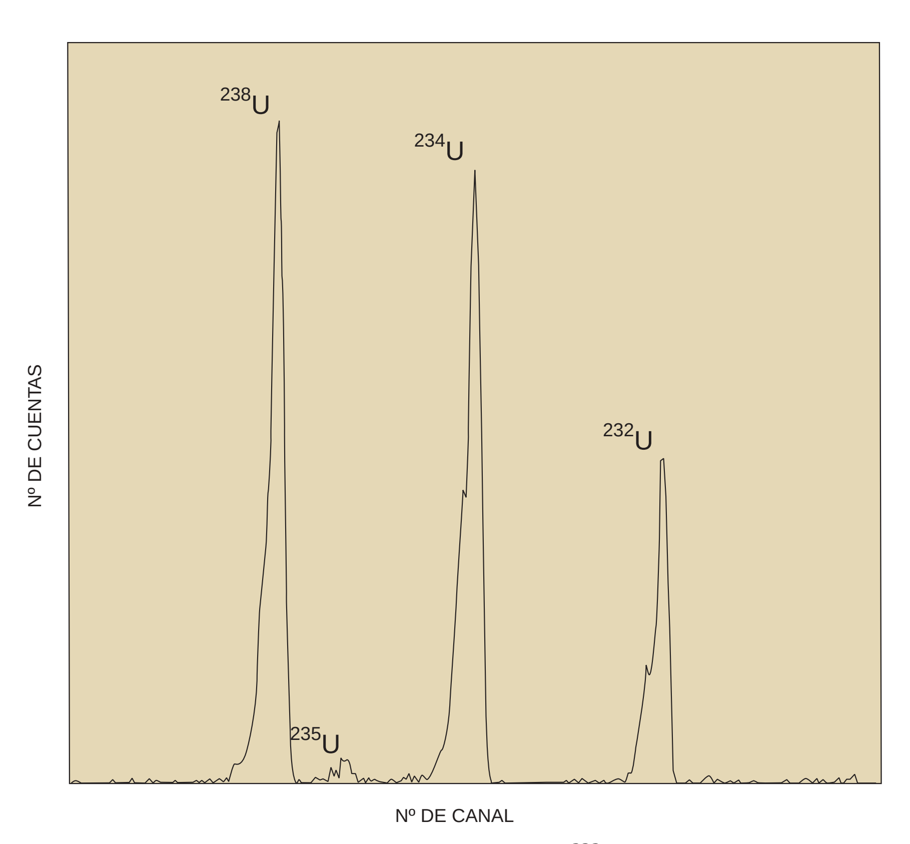
gado, de cladogénesis; esa idea se infiere de las estimaciones fundadas en divergencias moleculares. Resulta, sin embargo, más que probable que la mayoría de estos linajes estén extinguidos.

En segundo lugar, tal ubicación en el árbol de la vida obliga a explorar a fondo los yacimientos precámbricos, como los descritos recientemente en China y Rusia, para detectar la presencia de fósiles correspondientes a presuntos bilaterales.

Por último, el hecho de que los acelos sean acelomados apoya, de nuevo, la teoría que defiende que el primer bilateral fue acelomado y no, como sostiene la teoría del arquicelomado alternativa, celomado y probablemente segmentado.

Las secuencias del gen ADNr 18S y su exhaustivo análisis ulterior aportan pleno respaldo a la idea de conceder a los acelos la primacía de la bilateralidad. Lo que no nos exime de buscar nuevas pruebas. Con este propósito, estamos analizando la organización de los genes del genoma mitocondrial de acelos y otros platelmintos, así como la presencia de los genes *Hox* y *ParaHox* en los acelos y, si ha lugar, su organización en complejos génicos. En el caso de que tales datos apoyaran la posición basal de los acelos, este orden de Platelmintos habría de elevarse taxonómicamente a la categoría de nuevo *phylum*.

JAUME BAGUÑÀ,
IÑAKI RUIZ TRILLO
y MARTA RIUTORT
Departamento de Genética
Universidad de Barcelona



Espectro alfa de uranio natural con trazador ^{232}U obtenido a partir de una muestra geológica

La espectrometría alfa

Naturaleza y aplicaciones

En la desintegración radiactiva de ciertos isótopos de elementos pesados se producen partículas alfa, es decir, núcleos de átomos de helio dotados de dos protones y dos neutrones. Llamamos espectrometría alfa a la técnica que permite determinar cualitativa y cuantitativamente los nucleidos emisores de partículas alfa.

La técnica en cuestión se basa en la ionización que las partículas alfa emitidas por un nucleido o grupo de nucleidos producen en un medio, o sistema detector. La ionización debe ser proporcional a la energía de las partículas alfa. Tras colectar los iones formados y pasar los impulsos eléctricos que se generan por la electrónica asociada al detector, el resultado será un espectro de partículas alfa o representación del número de partículas detectadas en función de su energía.

Al ser una técnica de medida radiométrica, la espectrometría alfa permite determinar concentraciones muy bajas de isótopos de elementos difíciles de determinar por otras técnicas habituales en el análisis, como la espectrometría de masas. Resulta de sumo interés en el análisis de trazas. La naturaleza discreta de la radiación alfa y el escaso número de emisiones, salvo excepciones, de los radionucleidos permiten la identificación de los emisores alfa contenidos en una muestra. Necesitamos para ello de un equipo de medición con un sistema de detección adecuado; precisamos también infraestructura radioquímica para preparar fuentes radiactivas de calidad espectrométrica a partir de la muestra a analizar.

Los sistemas de detección que presentan mayores ventajas son los detectores de semiconductor y las cámaras de ionización con reja. Otros detectores válidos son los de centelleo, los contadores proporcionales o espectrómetros magnéticos.

Los detectores de semiconductor, y dentro de ellos los de implantación iónica, son los más utilizados en espectrometría alfa. Se obtienen con ellos excelentes resoluciones en energías, aunque adolecen de un bajo rendimiento en el contaje.

Las fuentes radiactivas consisten en un depósito fino y homogéneo sobre un soporte adecuado. Deben evitarse problemas de autoabsorción o pérdida de energía de las partículas alfa procedentes de los átomos emisores. Para obtener fuentes de calidad se aplican procedimientos radioquímicos que permitan separar los emisores alfa del conjunto de los componentes de la muestra; ello exige un buen nivel de descontaminación y separar, por elementos, los emisores alfa para que no se produzcan interferencias espectrales.

Antes de realizar estas separaciones se procede al pretratamiento previo de las muestras, distinto según hablemos de aguas, sólidos inorgánicos, vegetales o biológicas. Se quiere con ese paso disponer de la muestra en solución y en un volumen adecuado para la separación química.

Los métodos de separación que se emplean en la determinación de emisores alfa son la coprecipitación, extracción líquido-líquido, cromatogra-

fía de cambio iónico y cromatografía de extracción. Lo mismo en el pretratamiento que en esta etapa de separación es imprescindible conocer el nivel exacto de recuperación de los radioelementos, es decir, conocer el rendimiento químico. Para ello están los trazadores radioquímicos. Deben éstos añadirse a la muestra desde el comienzo del análisis con la garantía de que a lo largo del procedimiento seguido no exista fraccionamiento entre el trazador y los nucleidos de interés.

Una vez obtenidas las fracciones purificadas de los emisores alfa se preparan las fuentes radiactivas. De los muchos procedimientos que existen se prefiere, por su sencillez y óptimo resultado, la electrodeposición. Los radionucleidos, contenidos en un electrolito adecuado, se depositan sobre un soporte metálico que actúa como cátodo del sistema.

La espectrometría alfa encuentra aplicación en todas las áreas de trabajo en que intervienen los emisores alfa, naturales o artificiales. Los primeros, pertenecientes a las series radiactivas naturales del uranio, torio y actinio, son componentes comunes de la corteza terrestre y objeto de numerosos estudios. Destacan entre éstos los dedicados a conocer los mecanismos que provocan la movilización, transporte y ruptura del equilibrio entre los componentes de una serie. Son importantes también los trabajos que tratan de evaluar el impacto que representan estos radionucleidos naturales en aquellas zonas donde, debido a procesos de lixiviación natural o a la actividad humana, se presentan en cantidades muy superiores a los valores promedio.

Con el desarrollo de la industria nuclear, la espectrometría alfa ha hallado un ámbito notable de aplicación en la caracterización de los residuos procedentes de las centrales y en la determinación de los emisores alfa artificiales, isótopos de elementos transuránidos (neptunio, plutonio, americio y curio), que se han introducido en nuestro entorno como consecuencia de vertidos, explosiones nucleares y accidentes.

En los últimos años han cobrado especial desarrollo los métodos de análisis numérico de espectros alfa, cuyo empleo, unido a la mejora en la resolución de los detectores y al diseño de nuevas cámaras de medida, permite aplicar la espectrometría alfa a la obtención de parámetros nucleares y a la resolución de los problemas de interferencias entre las distintas emisiones de un espectro alfa.

Mª Teresa Crespo Vázquez
Metrología de Radiaciones Ionizantes. CIEMAT.

Vacuna contra el cáncer

Primeros tanteos

A finales de los años cuarenta y principios de los cincuenta se descubrió la existencia de antígenos tumorales asociados al trasplante. Llámanse antígenos las sustancias que, introducidas en el organismo, inducen una respuesta inmunitaria; tumorales son los antígenos que sólo se encuentran en células cancerosas.

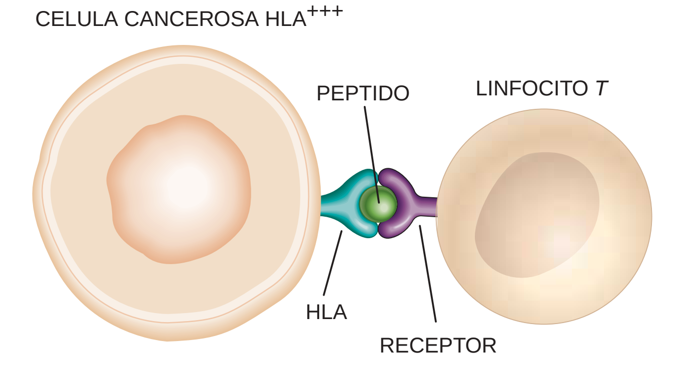
La utilización de cepas endogámicas de ratones genéticamente idénticas permite demostrar que el rechazo de tumores en experimentos de trasplante no se debe a diferencias de compatibilidad tisular, sino a antígenos presentes en los tejidos cancerosos. Pero hasta hace poco se desconocía la estructura molecular de dichos antígenos.

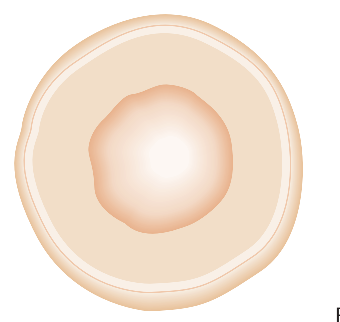
A mediados de los ochenta se demuestra que los linfocitos *T* distinguen lo propio de lo extraño gracias a ciertos receptores expresados en su membrana. Estos reconocen péptidos de nueve aminoácidos situados en el interior de las moléculas de histocompatiblidad presentes en la mayoría de nuestras células. Los péptidos en cuestión se comportan como antígenos; estimulan a los linfocitos si éstos los consideran extraños al mostrar alguna mutación en su secuencia o al no haber sido expuestos a las células *T* durante el desarrollo embrionario.

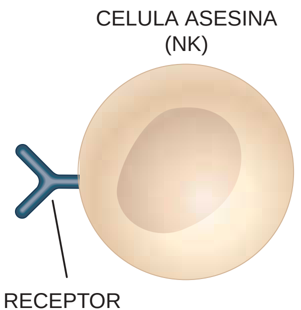
El conocimiento de la presentación de péptidos ante el sistema inmunitario constituye uno de los principales avances de la biología contemporánea. Los péptidos proceden de la proteolisis celular. En el interior de las células, las proteínas sufren una degradación y procesamiento incesante y se exponen en superficie, a donde llegan transportadas por moléculas de histocompatibilidad; éstas, que se comportan como mensajeros, enseñan a los linfocitos "lo propio" y lo "potencialmente extraño".

Siempre que ocurra una mutación génica o una integración de ADN o ARN exógeno en virtud de una infección vírica o parasitaria, los linfocitos *T* podrán advertir la alteración mediante el reconocimiento de péptidos modificados presentados por las moléculas de histocompatibilidad que posee un individuo.

Los antígenos tumorales específicos que los linfocitos *T* reconocen lo mismo en tumores experimentales inducidos en animales que en tumores espontáneos humanos son también péptidos de nueve aminoácidos presentados por moléculas de histo-







En la fase I se produce el ataque del linfocito T *a la célula cancerosa. Observamos en la fase II, el escape de la célula cancerosa a la respuesta de los linfocitos* T. *Por fin, el encuentro con las células NK*

compatibilidad. Se han identificado ya péptidos diversos con capacidad para comportarse como antígenos en tumores humanos; los presentan moléculas HLA.

Dando un paso más, varios investigadores se han decidido a utilizar péptidos procedentes de proteínas cifradas por genes humanos o de proteínas víricas para estimular a los linfocitos *T* de pacientes con cáncer. Buscan en ello una respuesta clínica inequívoca.

Los péptidos empleados son reconocidos por linfocitos *T* de pacientes con determinado tumor; dicha metástasis se había adaptado, de antemano, a un cultivo *in vitro* y luego se identificó la proteína y el gen que la cifra. La epidemiología molecular ha identificado otros tumores que expresan el mismo péptido antigénico. Aunque estos péptidos experimentales estimulan *in vitro* a los linfocitos de pacientes con cáncer, las respuestas clínicas de regresión de lesiones metastásicas ocurren en casos muy determinados.

Las células cancerosas utilizan mecanismos de escape muy diversos para evadir la respuesta inmunitaria. Recurren a ellos con suma frecuencia. Uno de tales mecanismos, común entre tumores distintos, es la ausencia de expresión de moléculas de histocompatibilidad en la membrana (moléculas HLA en el hombre). La pérdida total o parcial de estas proteínas impide que los linfocitos *T* reconozcan los péptidos que potencialmente se comportarían como antígenos tumorales, al faltar la molécula que los vehicula.

La importancia de este mecanismo de escape se ha refrendado con el descubrimiento de que existen otras células del sistema inmunitario que están especializadas en reconocer la ausencia de moléculas HLA o, lo que es lo mismo, que están inhibidas por la expresión de dichas moléculas. Nos referimos a las células asesinas (NK), que constituyen una segunda línea de defensa a la que tendrían que enfrentarse las células cancerosas carentes de HLA. Desconocemos cómo logran escapar las células carentes de HLA de la destrucción por las células NK.

La introducción de péptidos en inmunoterapia del cáncer abre nuevas perspectivas en el tratamiento. Mas, al emplearse en fases avanzadas de la enfermedad, poco pueden hacer: los mecanismos de escape de las células cancerosas ya se han activado y han sobrevivido células que evitaron la acción de los linfocitos *T* y de las células NK.

Pero si los péptidos se usaran en fases tempranas del desarrollo tumoral, como auténticas vacunas en poblaciones de riesgo e incluso en la población sana, quizá pudieran tener un efecto protector más intenso antes de que la célula cancerosa pueda evadir la respuesta inmunitaria. Por primera vez en la deseada "vacunación contra el cáncer" se están sentando sólidas bases científicas.

FEDERICO GARRIDO
Dpto. de Análisis Clínicos
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves, Granada

Elementos extracromosómicos

Así comienzan a replicarse

La copia del material genético es un proceso esencial en la vida de las células y su estudio ocupa un lugar central en biología. Las bacterias y sus elementos genéticos extracromosómicos (plásmidos y bacteriófagos) han servido de modelos para el análisis de la replicación. La facilidad para aislar y manipular el ADN de elementos genéticos extracromosómicos agiliza la caracterización de los substratos, productos e intermedios del proceso replicativo. Además, la participación de factores específicos y del huésped en la copia del ADN extracromosómico convierte a estos elementos genéticos en importantes instrumentos para obtener información sobre los iniciadores específicos y sobre la maquinaria encargada de copiar el genoma de las células.

Si conocemos los componentes de replicación del huésped esenciales en la copia del ADN, podremos analizar mejor los inhibidores específicos de replicación y, en última instancia, desarrollar nuevos productos antimicrobianos y antitumorales. Plásmidos y bacteriófagos desempeñan una función importante en el nuevo instrumental genético. Sirven de vectores para aislar y multiplicar ("amplificar") regiones específicas del ADN. El estudio de los mecanismos de copia y multiplicación de estos elementos genéticos extracromosómicos tiene, por tanto, interés académico, biotecnológico, clínico y medioambiental.

El descubrimiento de la estructura del ADN por James Watson y Francis Crick proporcionó la primera clave sobre el mecanismo de copia del material genético: las dos cadenas complementarias y entrelazadas del ADN que forman una doble hélice debían separarse, para servir luego cada una de ellas como molde en la síntesis de su cadena complementaria.

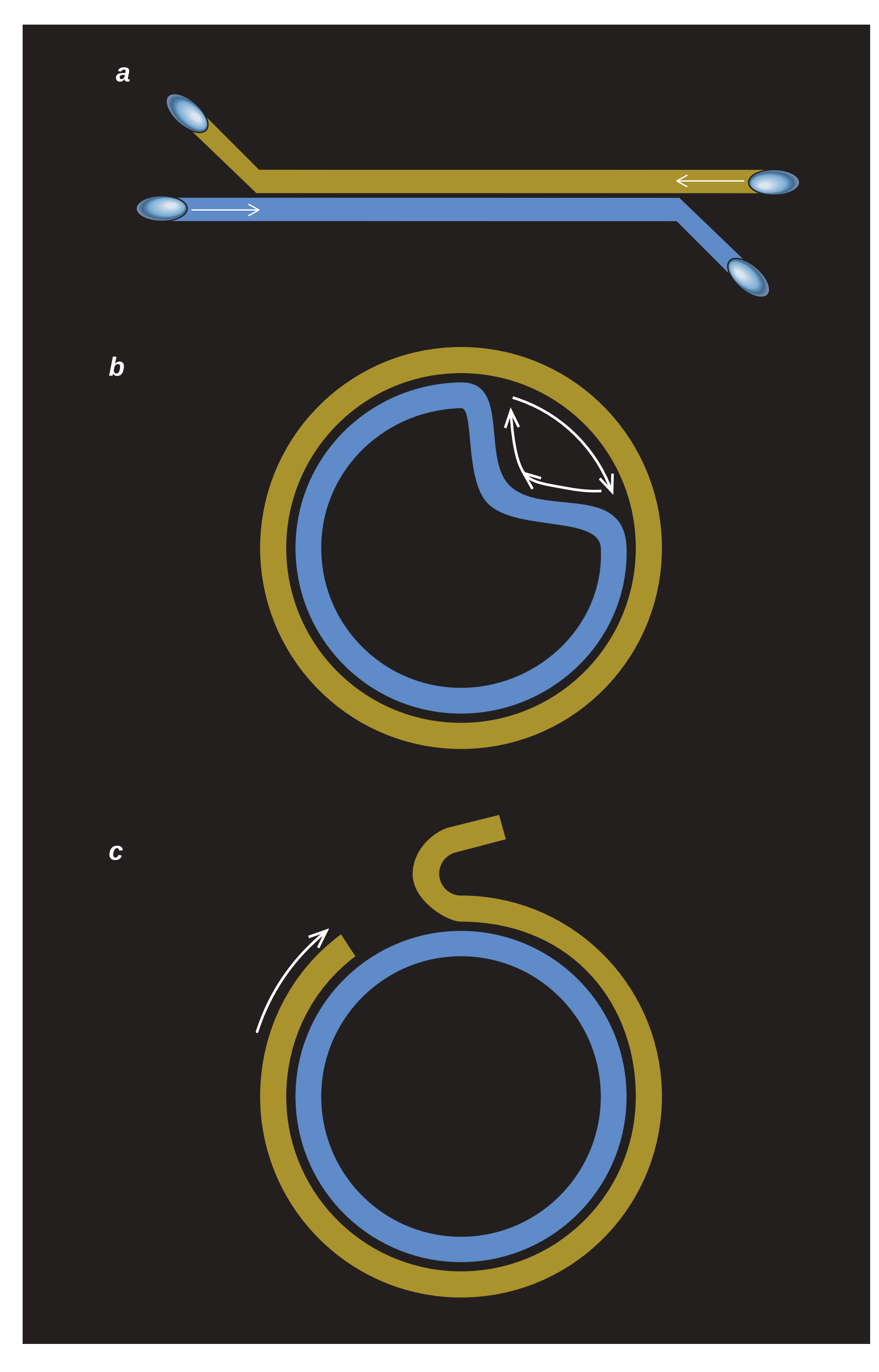
Una segunda clave esencial la aportó Arthur Kornberg. Descubrió que ese proceso de copia requería la participación de catalizadores biológicos: ADN polimerasas. Desde entonces se ha encontrado nuevas ADN polimerasas y otras enzimas de replicación. La capacidad de las ADN polimerasas para corregir errores de copia va asociada con su incapacidad para iniciar *de novo* la replicación. Ello hace necesario la generación independiente de un cebador que posibilite el comienzo del proceso y distinga la fase de inicio de replicación de la elongación y de la terminación del proceso.

La iniciación de replicación de los elementos genéticos extracromosómicos suele venir mediada por una o varias proteínas específicas que reconocen las secuencias en las cuales comienza el proceso de copia de ADN (origen de replicación). En algunos casos, tales proteínas iniciadoras sirven de cebadores (por ejemplo en bacteriófagos con proteína terminal), y en otros promueven la apertura de las hebras o realizan un corte específico en el ADN substrato. En algún caso, la iniciación se produce por la síntesis de un ARN cebador.

Los iniciadores específicos están capacitados para pilotar la entrada de proteínas de replicación del huésped en la horquilla de replicación. La elongación de la síntesis de ADN es un proceso direccional (5'→3') y puede ocurrir en distintos ADN a través de diversos mecanismos (*figura*) con acoplamiento o no de la síntesis de las dos hebras.

La elongación corre a cargo de las ADN polimerasas con la participación de otras proteínas auxiliares cuyo papel es conferir procesividad y fidelidad a estas enzimas, favorecer la apertura de las hebras de ADN en frente de las horquilla de replicación, estabilizar regiones de cadena sencilla y deshacer bloqueos topológicos creados por el avance de la horquilla de replicación.

La terminación de la replicación, particularmente en moldes de ADN circulares, tiene requerimientos topológicos específicos e implicaciones para reiniciación.



Tres mecanismos de copia del material genético. a) *Mecanismo de desplazamiento de banda en bacteriófagos con ADN lineal y proteína terminal. El iniciador de replicación es una proteína que queda unida covalentemente en el extremo 5' de la hebra copiada y que aporta, a través de uno de sus aminoácidos, el extremo 3' que es elongado por una ADN polimerasa específica.* b) *Replicación de tipo "theta" en plásmidos circulares. El iniciador de replicación es una proteína que promueve la apertura de las dos hebras en el origen de replicación. El cebador es un ARN sintetizado por una enzima específica (ARN polimerasa o primasa). Este ARN aporta el extremo 3' que es elongado por la ADN polimerasa. Finalmente el ARN cebador es eliminado y reemplazado por ADN.* c) *Replicación de tipo "círculo rodante" en plásmidos circulares. El iniciador de la replicación es una proteína que introduce un corte específico en una de las cadenas, generando el extremo 3' que es elongado por la ADN polimerasa. La proteína iniciadora queda unida al extremo 5' cortado y sella este corte en la fase final del proceso de copia. Las flechas indican la direccionalidad del proceso replicativo (5'→3')*

El acoplamiento de la replicación de plásmidos al crecimiento de la bacteria huésped ha permitido explorar los mecanismos que controlan la replicación de los elementos extracromosómicos. De ese control se ocupan inhibidores específicos, codificados en el mismo plásmido, que promedian la frecuencia de inicio de replicación a una por copia de plásmido y ciclo celular y corrigen desviaciones del promedio.

Por tanto, el inicio de la replicación desempeña una función esencial en la copia del ADN y en el control del proceso. Las moléculas reguladoras pueden ser secuencias de ADN, pequeñas moléculas de ARN o proteínas represoras.

Las proteínas que inician la replicación de plásmidos están en el punto clave de la regulación. Los mecanismos de control regulan su nivel o actividad. En muchas ocasiones, las proteínas iniciadoras regulan su propia síntesis. De esta manera participan en el control de la replicación.

Nuestro conocimiento de la replicación de elementos genéticos extracromosómicos se funda, en buena medida, en el análisis obtenido a partir de cultivos puros desarrollados en condiciones controladas de laboratorio. Se requieren nuevas técnicas y nuevos enfoques para abordar el estudio de la multiplicación de los elementos genéticos extracromosómicos en poblaciones naturales, que se desarrollan en su propio entorno. En otro nivel de resolución, avances recientes en la resolución estructural en iniciadores y reguladores de replicación de plásmidos y de virus eucarióticos, hacen prever un rápido avance en el entendimiento detallado de mecanismos capaces de iniciar y regular la copia del material genético en las células.

RAMÓN DÍAZ OREJAS
y MANUEL ESPINOSA PADRÓN
Centro de Investigaciones
Biológicas
(C.S.I.C.),
Madrid.

Canales hidrofóbicos

En las hidrogenasas

El transporte y el metabolismo de gases intervienen en múltiples procesos biológicos. Por botón de muestra recordemos el transporte de oxígeno molecular en la sangre por la hemoglobina y la fijación del ni-

trógeno atmosférico por la nitrogenasa que lo transforma en amoniaco, dos fenómenos harto conocidos.

En su gran mayoría, las proteínas que participan en estos procesos poseen centros que contienen metales de transición. Por una sencilla razón: dichos metales presentan una gran afinidad hacia las moléculas de gas en general.

La determinación de la estructura tridimensional de decenas de metalo-proteínas ha demostrado que, en muchos casos, el sitio activo se encuentra en el interior de la proteína, lejos de la superficie de la misma y, por tanto, inaccesible al solvente. ¿Cómo llega, entonces, el sustrato al sitio activo?

Una posibilidad es que las moléculas de gas, aprovechando las fluctuaciones estadísticas de la proteína, se difundan en su matriz hidrofóbica hasta alcanzar el centro catalítico. Cabe también que la proteína tenga en su interior vías o canales diseñados para transportar las moléculas de gas.

Para abordar la segunda posibilidad hemos tomado por modelo la hidrogenasa de *Desulfovibrio gigas,* una bacteria reductora del sulfato. La enzima cataliza la oxidación del hidrógeno molecular produciendo protones y electrones; puede también generar hidrógeno a partir de los mismos.

El sitio activo de la hidrogenasa, compuesto de un centro binuclear de Fe y Ni, se encuentra a unos 30 Å de la superficie molecular. El análisis detallado de la estructura cristalográfica de la enzima de *D. gigas* a la resolución de 2,6 Å ha demostrado la existencia de una serie de canales hidrofóbicos que conectan la superficie molecular con el sitio activo (*véase la figura*).

Con el fin de determinar si estos canales desempeñaban alguna función importante en el transporte del hidrógeno hasta el sitio catalítico, medimos un juego completo de datos de difracción a la resolución de 6 Å a partir de un cristal de hidrogenasa sometido a 9 atmósferas de presión de xenón. El Xe era un modelo idóneo. Aunque mayor, tiene propiedades similares al hidrógeno y posee un gran número de electrones, gracias a lo cual se hace visible en cristalografía de rayos X.

Los datos obtenidos a partir del cristal sujeto a presión se compararon con los de un cristal sin Xe. Se manifestó la presencia de una decena de sitios del interior de la proteína ocupados por el gas noble. Del experimento importa destacar que los átomos de Xe ocupan sólo zonas que corresponden a los canales o cavidades hidrofóbicos que habíamos detectado en el estudio a 2,6 Å de resolución.

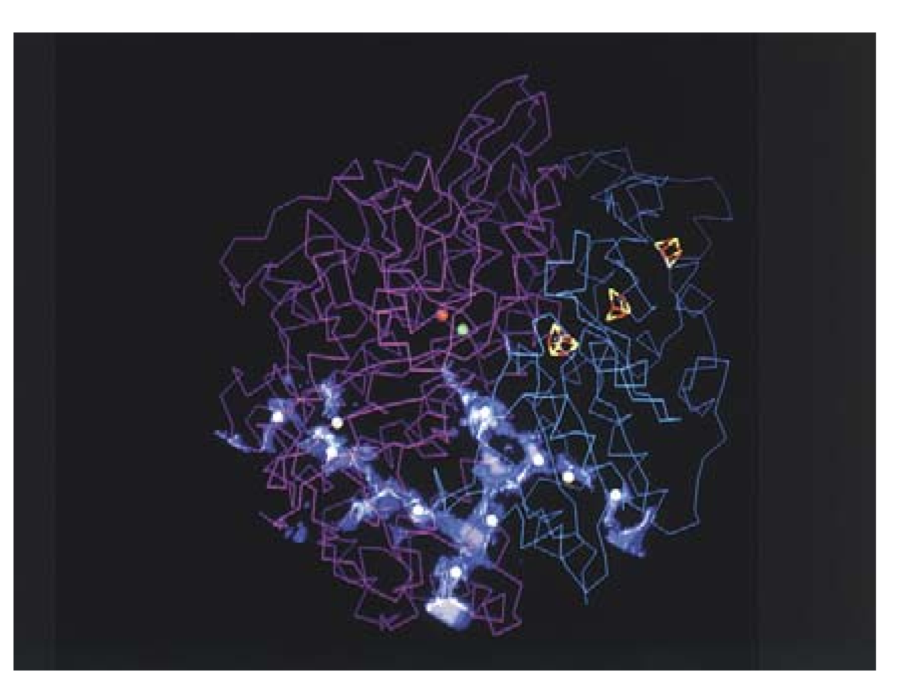
La etapa siguiente consistió en estudiar la difusión del Xe y del H_2 por simulación de dinámica molecular. En la primera simulación se utilizaron 20 átomos de Xe, que se ubicaron en una cavidad hidrofóbica cerca del sitio activo y que se dejó difundir de acuerdo con el algoritmo de Hartree (donde se realiza una sola dinámica de la proteína y cada Xe representa el vigésimo de un átomo real. Así, la proteína "ve" un solo átomo de Xe.)

En un segundo experimento, los átomos de Xe se localizaron en las posiciones observadas en el cristal estudiado bajo presión. En ambas simulaciones, los átomos de Xe se difundieron por los canales interiores sin que en ningún caso se revelara la difusión del Xe hacia el interior de la matriz proteica. Todos los átomos de Xe acabaron por salir de la hidrogenasa a través de un mismo canal.

También se realizó el segundo experimento empleando H_2 en vez de Xe. Se observó que el hidrógeno molecular podía abandonar la proteína a través de cuatro vías diferentes. En algunas trayectorias, la molécula de hidrógeno llegó hasta el sitio activo, ubicándose a menos de 2 Å del centro NiFe. Ese fenómeno no se había dado en los experimentos con Xe, señal de que la cavidad de acceso al sitio activo impide, en su estrechez, la entrada del gas noble. Además, y de acuerdo con la orientación del canal hidrofóbico, al llegar al sitio catalítico, el H_2 se encontrará más cerca del Ni que del Fe. De acuerdo con ello, el ion Ni lleva a cabo la ruptura catalítica de la molécula de hidrógeno, lo que explicaría su presencia, más bien excepcional, en el sitio activo de estas enzimas.

Aunque nos hemos limitado a las hidrogenasas bacterianas, es muy probable que haya canales hidrofóbicos así en otras enzimas implicadas en el metabolismo de gases. Los resultados presentados sugieren que es poco probable que la difusión pasiva de gases en la matriz proteica pueda constituir un modo corriente de acceso de gases a centros activos inaccesibles al solvente.

JUAN C. FONTECILLA-CAMPS
Instituto de Biología Estructural
Jean-Pierre Ebel, Grenoble
CEA/CNRS



Hidrogenasa de la bacteria sulfato-reductora D. gigas. *La subunidad pequeña, de 30.000 dalton de peso molecular* (azul), *coordina tres centros sulfoférricos* (hierros en rojo, azufres en amarillo). *La subunidad mayor, de 60.000 dalton* (violeta), *contiene el sitio activo* (hierro en rojo, níquel en verde). *Los canales y cavidades hidrofóbicas están representados con una malla celeste y los sitios de Xe, obtenidos experimentalmente, por esferas blancas*

Astigmatismo

Corrección

Cada día llegan a la consulta del oftalmólogo niños con cefaleas que les impiden realizar las tareas escolares. La corrección de sus astigmatismos acaba con los dolores de cabeza y supone una mejora del rendimiento.

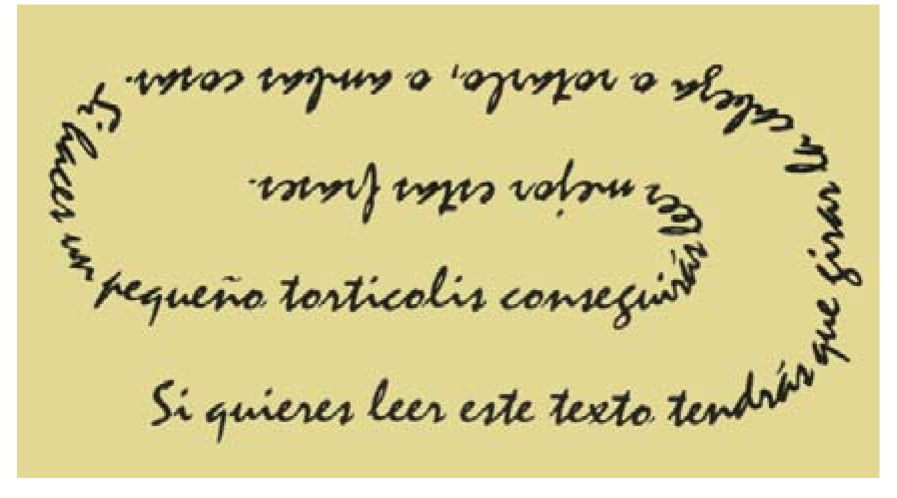
Ojo y cerebro utilizan poderosos mecanismos de adaptación para integrar las imágenes visuales. El astigmatismo es un defecto de la refracción, por el que los rayos luminosos se enfocan en el ojo a desigual distancia focal. El astígmata no siempre es consciente de su visión borrosa porque con la acomodación cambia rápidamente de un foco a otro y consigue componer la imagen utilizando las partes claras de cada uno.

Pero el astigmático ve mal a todas las distancias; jamás se forma una imagen enfocada en su retina. A lo sumo se hace coincidir ésta con una de las líneas focales, de preferencia la focal vertical, la más idónea para la lectura. La acomodación visual ante un objeto en movimiento y la coordinación de ojos, cabeza, cuello o tronco ayudan a la localización espacial instantánea. Cuando esta información no se integra plenamente, aparecen percepciones anómalas (visión borrosa, ilusiones ópticas, sensación de desplazamiento de objetos estáticos).

Siendo la visión una parte dominante de nuestra experiencia sensorial, ¿cómo incide el astigmatismo en la formación de imágenes visuales? Las imágenes visuales están mediatizadas por el procesamiento de la información en el sistema visual a través de vías especializadas en el color, forma y movimiento. Los astígmatas perciben imágenes con alteraciones de la forma, pero no en el color ni el movimiento.

Hay astígmatas, a partir de dos dioptrías, que no compensan el déficit y tienen disminución de la visión de lejos y de cerca y ambliopía o pérdida de agudeza visual funcional. Otros compensan total o parcialmente su déficit visual. Estos últimos, con una dioptría o menos, presentan una posición viciosa de la cabeza, tortícolis u otras.

La visión es siempre mejor en la posición del tortícolis. Se manifiesta su ganancia para el ojo que estuviese fijando. En personas sin astigmatismo el tortícolis desempeña una función compensadora al buscar la posición más cómoda que favorezca la posición vertical de la lectura. El adulto sano tiende a colocar el libro vertical y perpendicular a su plano de lectura; el niño puede adoptar un tortícolis compensador porque la flexibilidad de sus estructuras osteoarticulares se lo permiten.



Esta espiral se lee mejor cuando el texto queda perpendicular a la cabeza. Si el lector gira la cabeza puede seguirlo haciendo un tortícolis. También podemos rotar la revista para que quede perpendicular al plano de la cabeza

Mediante un proceso de acción conjunta de cristalino-zónula-músculo ciliar que incrementa la potencia dióptrica nuestro ojo acomoda y adelanta el foco, permitiendo ver bien de cerca. Su insuficiencia determina la presbicia o vista cansada.

La acomodación sólo es útil cuando el foco se forma detrás de la retina. Pero en el astigmatismo miópico al menos un foco queda delante de la retina; para retrasarlo y utilizar la acomodación, algunos pacientes hacen un tortícolis compensador. Logran que los rayos luminosos traspasen la córnea por áreas de menor poder de refracción.

El continuo juego acomodativo determina la presencia de astenopía o fatiga acomodativa. La fatiga musculonerviosa se refleja en una disminución aguda del rendimiento e incremento del esfuerzo necesario para esa acomodación. El paciente nota cansancio, dolor ocular y cefaleas, que desaparecen tras la corrección óptica de su astigmatismo.

En la visión de cerca el astígmata no responde ante imágenes conocidas igual que ante otras nuevas. Las imágenes conocidas presentan constancia de tamaño y forma. Sin embargo con las imágenes nuevas —la lectura, por ejemplo—, la sucesión de palabras y contenidos se va conociendo; los astígmatas refieren que "se les coloca leyendo *una línea* delante que les quita la visión", "sensación de *niebla*". Ello se debe a la deficiente agudeza visual y al continuo cambio de foco por el juego acomodativo.

Si se insiste en la lectura, siendo la imagen borrosa, la proyección continua sobre las células retinianas provoca la fragmentación parcial de letras que se traduce en ilusiones geométricas. En la fragmentación de las figuras se pierden líneas enteras o se saltan de renglón. Algunas personas con astigmatismo presentan visión doble por culpa de un estrabismo latente o desigualdad en el tamaño, el brillo, la claridad y el color de las imágenes generadas en cada ojo.

A veces olvidamos los altos requerimientos visuales exigidos de una manera mantenida para actividades cotidianas como la conducción, la lectura y el trabajo con ordenadores. La respuesta generada a esta clínica tan variada puede ser el abandono de la tarea, consumo de analgésicos y en algún caso tratamiento psicológico. La corrección óptica del astigmatismo ha logrado en muchas ocasiones una mejoría en el rendimiento escolar, una mejor integración sensorial y una desaparición brusca de la clínica aquí enumerada que fue origen de la consulta.

JOSÉ L. GARCÍA SERRANO
Hospital de Baza
JOSÉ ROBLES
Universidad de Granada

Texto: Josep-Maria Gili
Fotos: Julian Gutt y Martin Rauschert

Resuspensión, la paradoja antártica

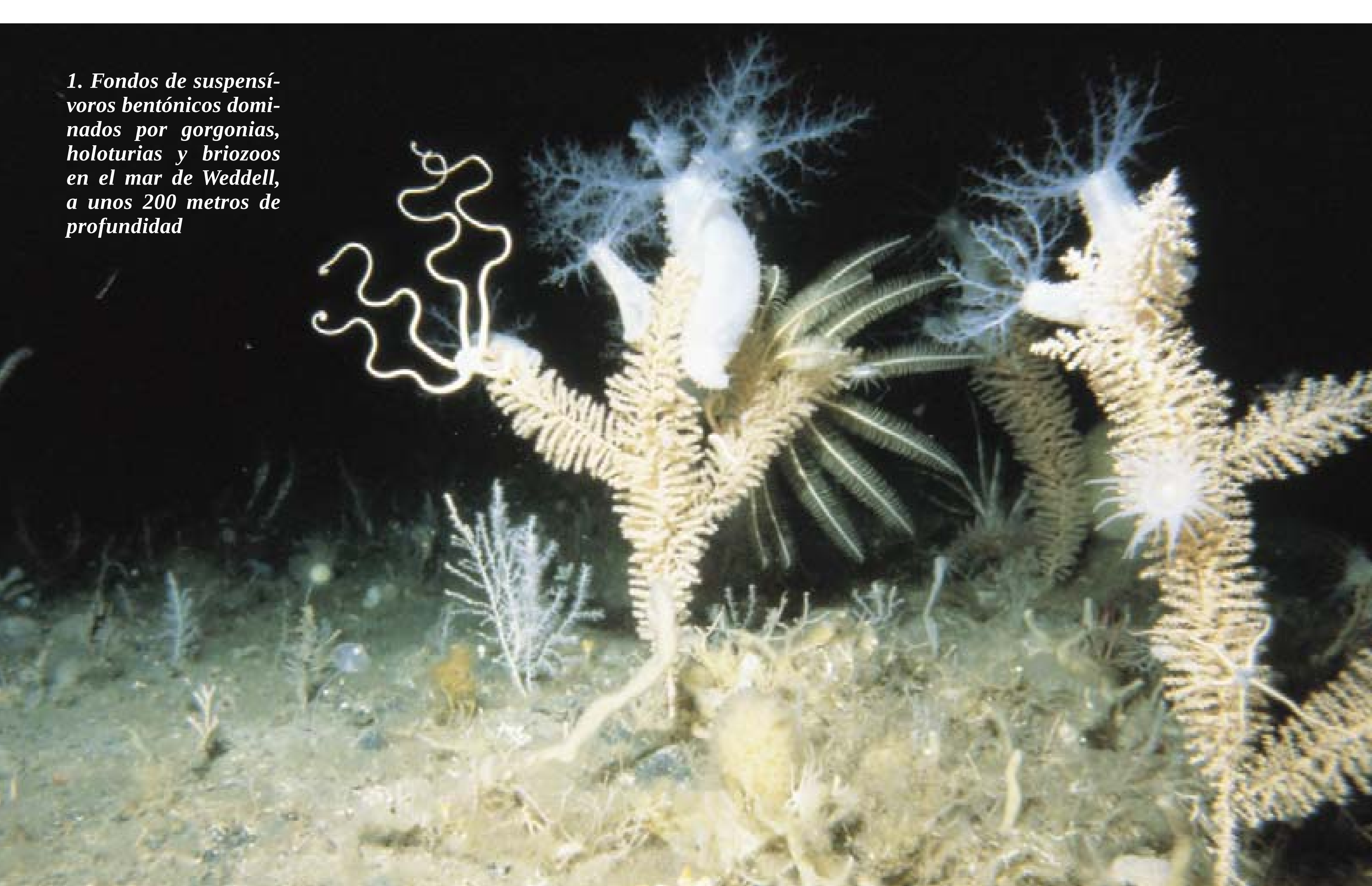
El ecosistema antártico está caracterizado por una notable estacionalidad de los procesos de producción biológica en la columna de agua. Durante el verano (cuando hay luz casi todo el día), los productores primarios se concentran en las capas superficiales, para desaparecer el resto del año cuando escasean energía lumínica y nutrientes. Los episodios de máxima concentración de fitoplancton —comunidades formadas sobre todo por algas— y de nanoplancton —plancton integrado por organismos microscópicos— son tan intensos y rápidos, que parte de la producción no llega a ser consumida por los organismos herbívoros y sedimenta hacia el fondo. La deposición continua de esa materia orgánica en el lecho marino termina por formar una densa capa.

No se ponía en cuestión que buena parte de esa materia depositada se pudiera perder, al no participar en los procesos generales de reciclado de materia y energía en la Antártida. Pero recientemente se han observado comunidades de organismos bentónicos, densas y diversas (*fotografías de paisaje*), que cubren extensiones de decenas de kilómetros.

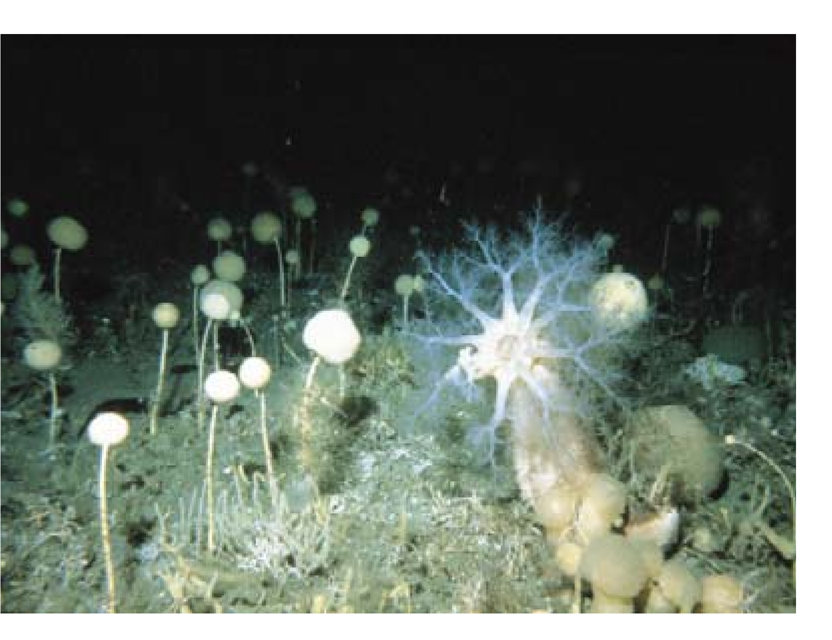
Las comunidades están mayoritariamente constituidas por organismos suspensívoros, que se alimentan de la materia orgánica sedimentada gracias a procesos de resuspensión. En virtud de tales procesos hidrodinámicos, las partículas y organismos sedimentados perviven largo tiempo en las capas de agua cercanas al fondo, a disposición de los suspensívoros bentónicos.

Además, por ser las temperaturas muy bajas (cerca de los 0 grados centígrados), la descomposición de la materia orgánica sedimentada procede con mayor lentitud que en ecosistemas templados o tropicales. Dicho de otro modo, mantienen más tiempo su potencial nutritivo.

Gracias a la resuspensión, los organismos bentónicos disponen de alimento durante todo el año. Por eso proliferan con tamaña exuberancia. El bentos, por su parte, recicla la energía que se creía perdida y cumple una función relevante en la remineralización de la materia orgánica cerca del fondo.



1. Fondos de suspensívoros bentónicos dominados por gorgonias, holoturias y briozoos en el mar de Weddell, a unos 200 metros de profundidad





2. Fondos de esponjas y briozoos a unos 300 metros de profundidad en el mar de Weddell. Emergen de un fondo de esqueletos calcáreos de más de 30 cm de espesor



3. Detalle de la colonia de pólipos (de unos 20 cm de longitud). El pennatuláceo tiene un largo tallo de más de un metro de longitud por un centímetro de diámetro



4. Detalle de una colonia de una gorgonia donde los pólipos se hallan en reproducción. Estas colonias se alimentan de partículas de todo tipo, de bacterias a zooplancton

Fabricación de un circuito integrado

No sería posible la técnica digital moderna sin los microcircuitos de silicio. ¿Cómo se fabrican esas miniaturas?

Craig R. Barrett

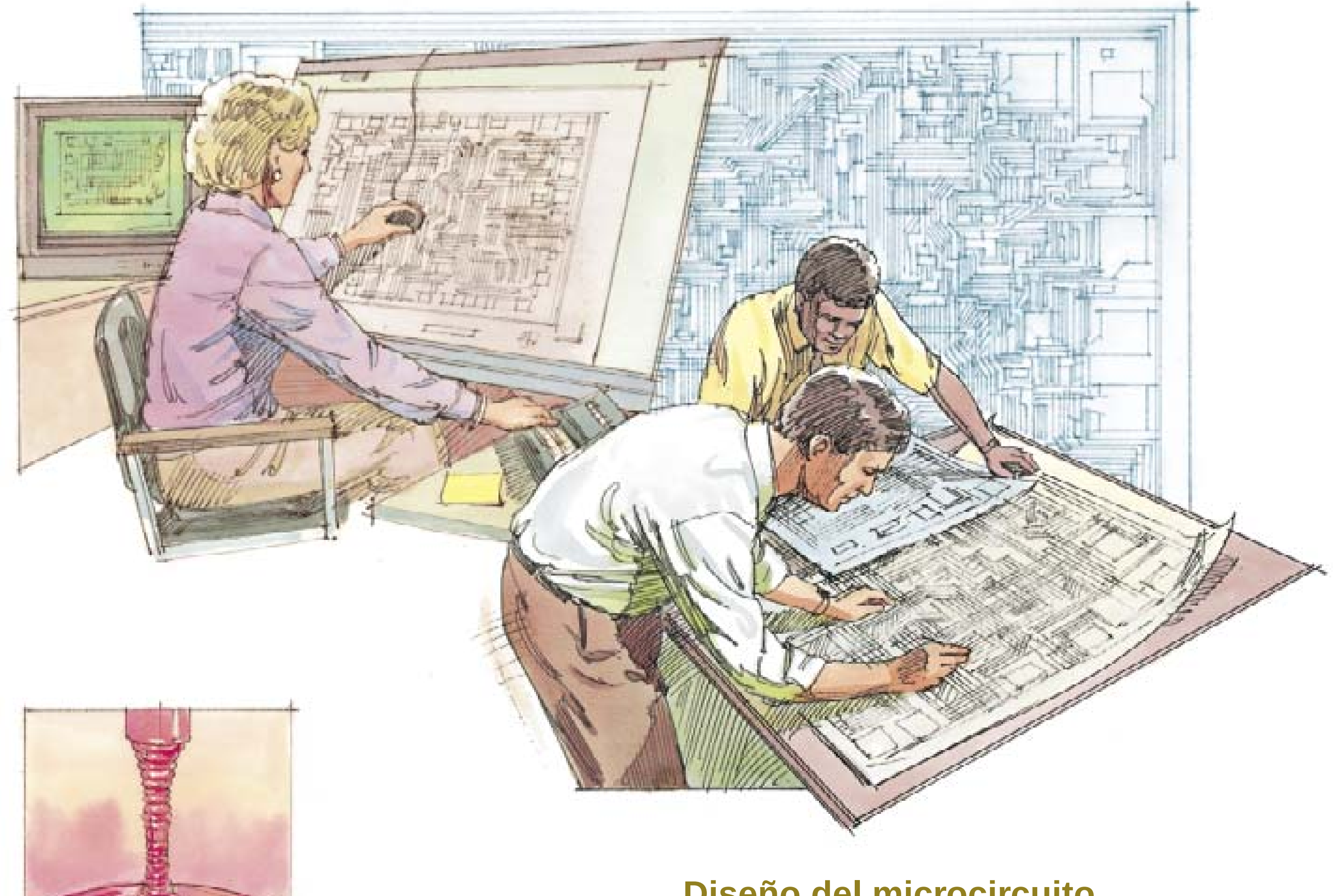


El dispositivo en que se fundamenta el mundo digital es el circuito integrado, un cuadrado diminuto de silicio que alberga millones de transistores. Se trata, probablemente, del artefacto más complejo jamás creado por los humanos. Aunque plano en apariencia, forma una estructura tridimensional, construida con parsimonia depositando sobre un sustrato de silicio finas películas de materiales que, ora conducen, ora aíslan, la electricidad. Estas películas, ensambladas según patrones elaborados de antemano con el mayor cuidado, forman los transistores, que funcionan como interruptores encargados de controlar el flujo de electricidad a través del circuito o "chip". La apertura y cierre de estos interruptores permite la manipulación del código binario subyacente a todo cuanto hace un ordenador.

La construcción de un chip requiere numerosos procesos fabriles, cuya realización exige semanas. Para que el microcircuito opere, la ejecución de cada paso ha de ser perfecta. Las condiciones son muy estrictas. Por ejemplo, dado que una mota de polvo puede echar a perder todo un chip, la fabricación ha de hacerse en una "sala blanca" que no contenga más de 30 partículas —de tamaño inferior a 1 micra— por metro cúbico de aire. Como referencia, en una de nuestras salas de estar se cuentan entre 3 y 30 millones de partículas por metro cúbico de aire. Gran parte del equipo necesario para la fabricación de microcircuitos hace uso de la técnica más avanzada, lo cual se traduce en que las factorías de circuitos integrados, en las instalaciones más modernas y perfectas, requieren inversiones astronómicas.

Una técnica fundamental en la fabricación de microcircuitos es el proceso "planar", ideado en 1957 por Jean Hoerni, de Fairchild Semiconductor. El proceso planar proporcionaba un método para levantar una estructura estratificada sobre una base, o sustrato, de silicio. Dicha técnica fue crucial para el desarrollo del primer circuito integrado, creado por Robert N. Noyce, en 1958. (Más tarde, Noyce sería cofundador, con Gordon E. Moore, de Intel Corporation, la compañía que inventó el microprocesador y se convirtió en principal proveedora de semiconductores.) La técnica planar tendía un puente que iba del transistor al circuito integrado, y abrió el camino para el proceso de manufactura de los microcircuitos actuales. Tal proceso requiere centenares de pasos, que cabe agrupar en unas cuantas operaciones básicas.

CRAIG R. BARRETT dirige el área de operaciones de Intel Corporation, sociedad que preside.



Diseño del microcircuito

La primera operación es el diseño del microcircuito. Cuando es preciso construir decenas de millones de transistores en un cuadrado de silicio que tiene el tamaño de la uña de un niño, la ubicación de los transistores y las interconexiones entre ellos ha de preverse con sumo detalle. Cada transistor ha de responder a la función asignada; cada combinación de grupos de transistores han de crear inversores, sumadores, descodificadores u otros elementos circuitales. El proyectista no debe olvidar la finalidad prevista para el chip. Mientras que un microprocesador ha de encargarse de ejecutar las instrucciones en un ordenador, los chips de memoria tienen por misión almacenar datos. La estructura de ambos tipos de microcircuito difiere bastante. Debido a la complejidad de los chips actuales, el trabajo de diseño se realiza por ordenador, aunque los ingenieros repasan en copia ampliada el diagrama estructural del microcircuito.

El cristal de silicio

El material de base para la construcción de circuitos integrados es un cristal de silicio. El silicio, que es después del oxígeno el elemento más abundante en la corteza terrestre, constituye el principal ingrediente de la arena de las playas. Es un semiconductor natural, lo que significa que podemos trabajarlo y convertirlo en un aislante o en un conductor. Los aislantes, como el vidrio, impiden el paso de la electricidad; los conductores, como el cobre, permiten el paso de la electricidad a través de ellos. Para formar un cristal, el silicio en bruto obtenido de rocas cuarcíferas se somete a un tratamiento con productos químicos que eliminan las impurezas, hasta lograr un material que es silicio casi al 100 por cien. Con este silicio purificado, fundido, se forman cristales cilíndricos o lingotes. Los lingotes son rebanados en obleas, de unos 0,725 mm de espesor. En un proceso de "planarización", se pulimentan las obleas con una lechada abrasiva hasta lograr una superficie impecable y lisa, como un espejo. El diámetro de las obleas es de unos 300 mm. El aumento de la oblea, al permitir fabricar de una vez un número mayor de microcircuitos, abarata los costes.

LINGOTE DE SILICIO

8″

OBLEAS REBANADAS Y PULIMENTADAS

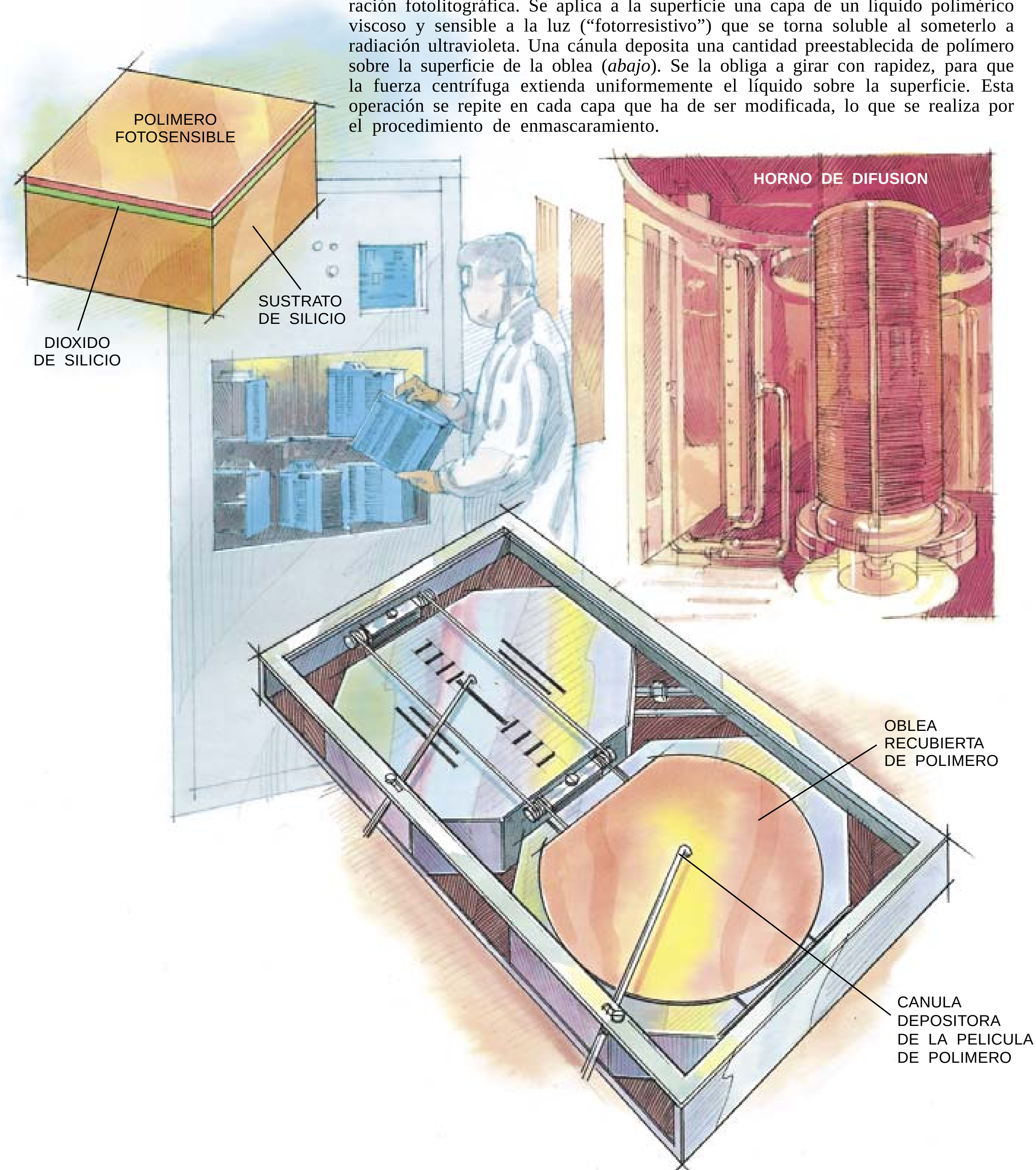
12″

Los primeros estratos

Preparada la oblea, comienza la construcción de los circuitos en el chip. La producción de los transistores y de sus interconexiones requiere cierto número de pasos fundamentales, que han de repetirse muchas veces. Los microcircuitos complejos constan de 20 estratos o más, y pueden exigir varios centenares de pasos distintos para ir construyendo los estratos uno por uno.

La primera capa es de dióxido de silicio, material que no conduce la electricidad y actúa, por consiguiente, de aislante. Para crearla, las obleas se introducen en un horno de difusión (*arriba, a la derecha*) que es, en esencia, un horno de alta temperatura donde debe desarrollarse una película de óxido sobre la superficie de la oblea.

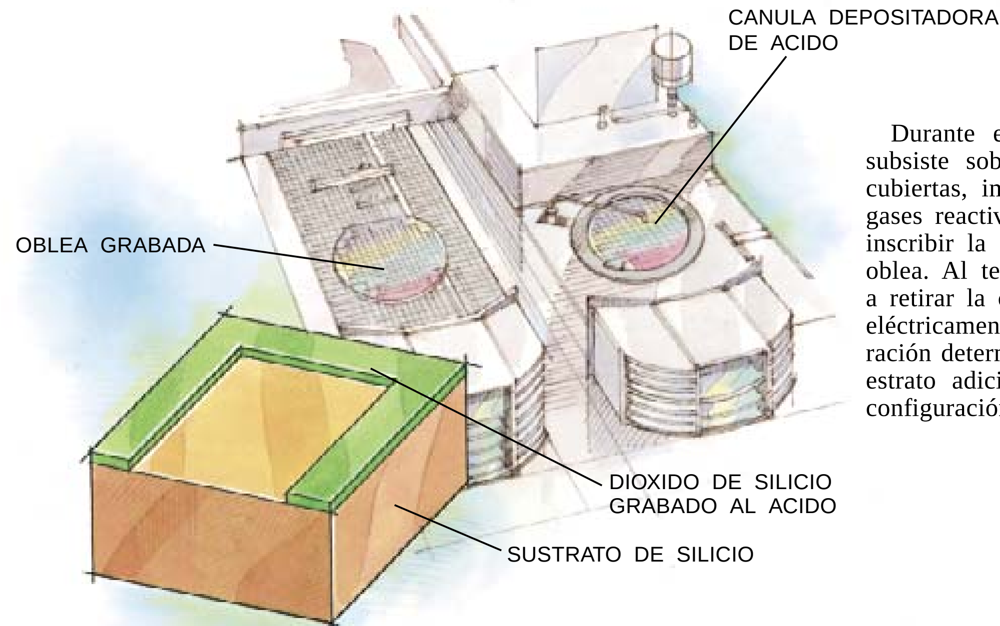
La oblea, retirada del horno, se encuentra lista para el primer paso de configuración fotolitográfica. Se aplica a la superficie una capa de un líquido polimérico viscoso y sensible a la luz ("fotorresistivo") que se torna soluble al someterlo a radiación ultravioleta. Una cánula deposita una cantidad preestablecida de polímero sobre la superficie de la oblea (*abajo*). Se la obliga a girar con rapidez, para que la fuerza centrífuga extienda uniformemente el líquido sobre la superficie. Esta operación se repite en cada capa que ha de ser modificada, lo que se realiza por el procedimiento de enmascaramiento.



Máscaras

Las máscaras son dispositivos a través de los cuales se hace pasar luz ultravioleta para definir la configuración circuital de cada estrato del microcircuito. Por tratarse de una configuración intrincada, que debe quedar definida y situada sobre el chip con gran precisión, la distribución de espacios opacos y transparentes en la máscara ha de establecerse con máximo rigor en la fase de diseño del microcircuito.

La imagen de la máscara se transfiere a la oblea mediante una máquina posicionadora controlada por ordenador, que la desplaza paso a paso. Dispone de unos sistemas ópticos muy perfectos (*abajo*), que han de reducir el patrón trazado en la máscara a las microscópicas dimensiones de los circuitos del chip, lo que exige resoluciones de tan sólo 0,25 micras. Se instala la oblea en su sitio sobre una mesa desplazable, bajo el sistema óptico. La luz ultravioleta emitida por una lámpara de arco o por un láser atraviesa los espacios transparentes del motivo trazado en la máscara e ilumina la película de polímero fotosensible que recubre a uno de los chips. Seguidamente, la mesa de posicionado desplaza la oblea la distancia exacta para situar otro chip bajo la luz. En cada chip, las regiones de la capa fotosensible que han recibido iluminación se vuelven solubles, lo que permite eliminarlas mediante disolventes orgánicos, quedando revelada la configuración que les ha sido proyectada, como en una película fotográfica normal. Una vez configurada la resina fotosensible de reserva, la oblea queda lista para su grabación con mordientes.

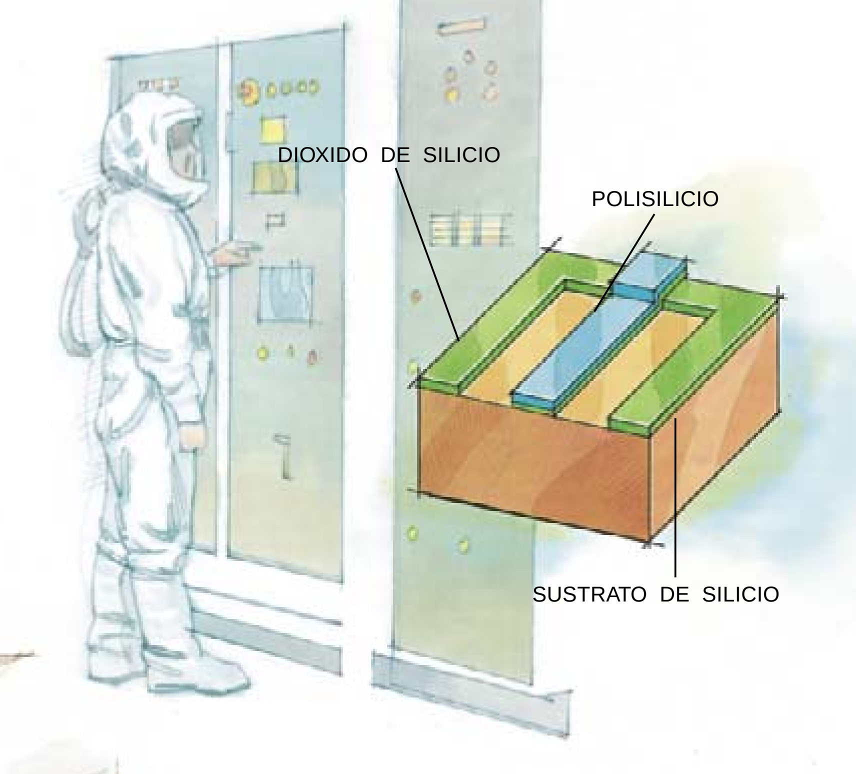


Grabación

Durante este paso, la película de reserva que subsiste sobre superficie protege las regiones recubiertas, impidiendo que sean eliminadas por los gases reactivos o ácidos mordientes utilizados para inscribir la configuración sobre la superficie de la oblea. Al terminar con los mordientes, se procede a retirar la capa de reserva para revelar segmentos eléctricamente conductores o aislantes de la configuración determinada por la máscara (*izquierda*). Cada estrato adicional depositado en el chip tiene una configuración de este tipo, propia y característica.

Adición de estratos

Ulteriores pasos de enmascaramiento y grabación van depositando nuevos materiales en el chip. Entre ellos se cuentan polisilicio, así como diversos óxidos y conductores metálicos de aluminio y tungsteno. Para impedir la formación de compuestos espurios durante las etapas siguientes podría requerirse la aportación de otros materiales, conocidos como barreras de difusión. Sobre cada estrato de material, es creada, por enmascaramiento y grabación, una cierta configuración de regiones conductoras y no conductoras (*derecha*). En conjunto, estas configuraciones, alineadas y superpuestas, definen los circuitos del chip, creando una estructura tridimensional. Pero se necesita aún un ajuste fino, que se consigue mediante impurificación controlada, o "dopado".



IMPLANTADOR IONICO

POLISILICIO

SILICIO DOPADO

Dopado

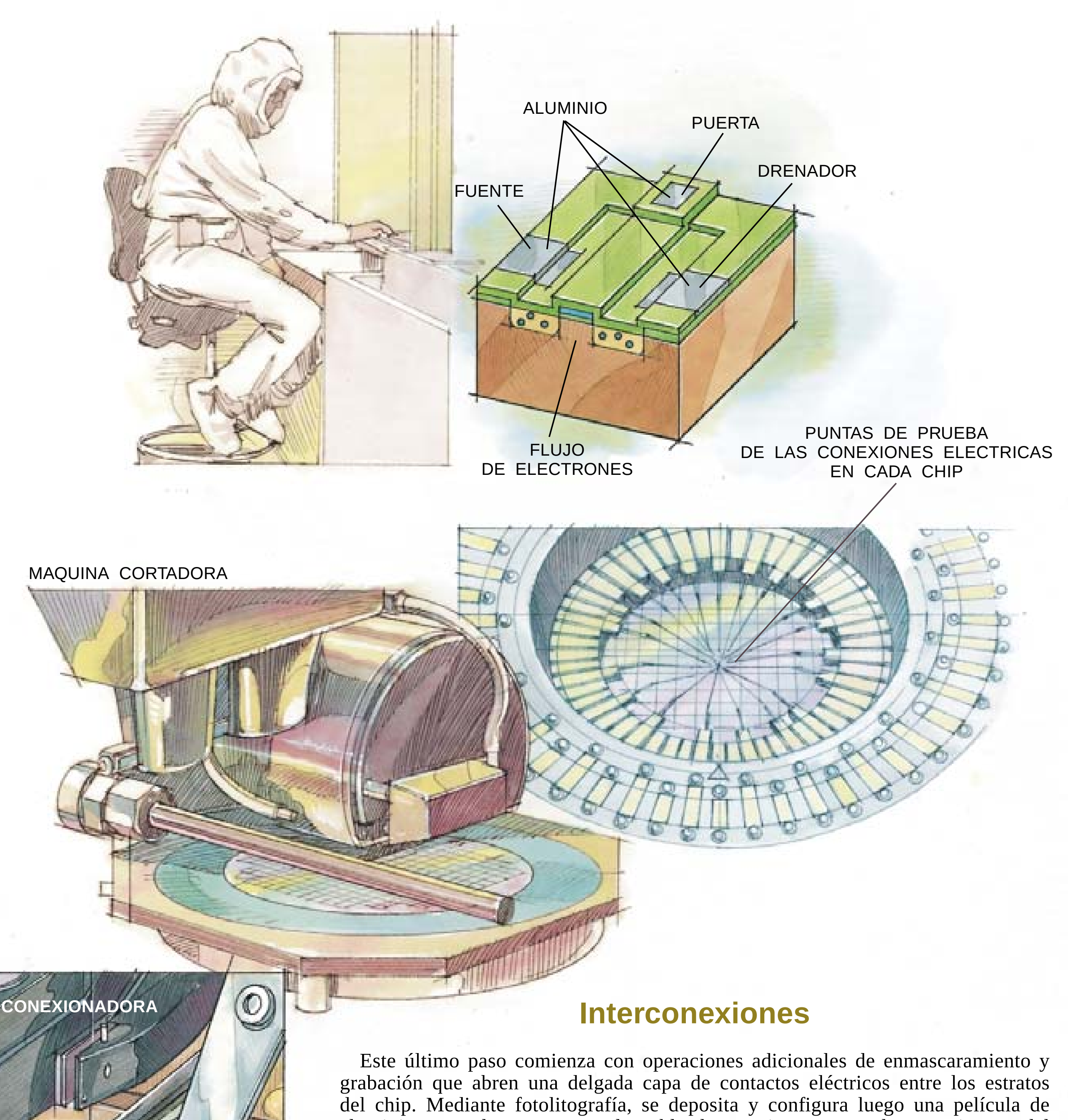
El dopado consiste en la adición deliberada de impurezas químicas, como boro o arsénico, a determinadas regiones de la oblea, con el propósito de alterar el modo en que el silicio de la zona impurificada conduce la electricidad. Para inyectar estas impurezas en el chip están las máquinas implantadoras de iones.

Desde el punto de vista eléctrico, el silicio puede ser de tipo *n* o de tipo *p*, según la impureza añadida. Los átomos de los materiales dopantes utilizados para crear silicio de tipo *n* poseen un electrón extra, que goza de cierta libertad de movimiento. Los átomos impurificadores para crear silicio de tipo *p* están faltos de un electrón; al quedar incrustados en la red cristalina del silicio forman un "hoyo" o "hueco" eléctrico. En los puntos donde ambos tipos de silicio quedan en contacto, los electrones supernumerarios del silicio de tipo *n* pueden fluir hasta el de tipo *p* y ocupar los huecos.

Este flujo de electrones no es indefinido. Los iones dotados de carga positiva del silicio de tipo *n* y los portadores de carga negativa del silicio tipo *p* no tardan en crear una fuerza eléctrica que impide un ulterior flujo neto de electrones desde la región *n* hacia la región *p*.

El material situado en la base del chip es silicio de tipo *p*. Durante la fabricación, en uno de los pasos de grabación se retiran ciertas regiones de las capas de polisilicio y de dióxido de silicio previamente depositadas sobre la base de silicio puro, dejando así desnudas dos franjas de silicio de tipo *p*. Separándolas, queda una franja que conserva todavía su capa de polisilicio conductor; se trata de la "puerta" del transistor. El material dopante aplicado ahora a las dos franjas de silicio *p* las transforma en silicio de tipo *n*. Al aplicar a la puerta una carga positiva son atraídos los electrones situados bajo ella en el sustrato de silicio del transistor. Estos electrones abren un canal entre una de las franjas tipo *n* (fuente o surtidor) y la otra (el drenador). Una tensión positiva aplicada al drenador produce un paso de corriente eléctrica desde la fuente hacia el drenador. En esta situación, el transistor está en conducción; es un interruptor cerrado. Una carga negativa en la puerta desaloja los electrones del canal, impidiendo así el paso de corriente desde la fuente al drenador. Ahora el transistor está "en corte": es un interruptor abierto. Merced a estas conmutaciones de cierres y aperturas, el transistor representa los unos y ceros que constituyen el código binario, el lenguaje de los ordenadores.

Las operaciones anteriores, realizadas muchas veces en muchos estratos, crean en el chip su miríada de transistores. Para que puedan constituir un circuito integrado, falta por establecer las interconexiones entre transistores.



Interconexiones

Este último paso comienza con operaciones adicionales de enmascaramiento y grabación que abren una delgada capa de contactos eléctricos entre los estratos del chip. Mediante fotolitografía, se deposita y configura luego una película de aluminio, creando una suerte de cableado que interconecta los transistores del chip (*arriba*). La razón de utilizar aluminio para esta función se debe a que el aluminio establece buen contacto eléctrico con el silicio y se une bien con el dióxido de silicio.

Con este paso concluye el procesamiento de la oblea. Acto seguido, por medio de diminutas puntas de prueba eléctricas, los microcircuitos pasan, uno por uno, la prueba de ensayo, para confirmar el correcto funcionamiento de todas sus conexiones (*arriba, a la derecha*). Después, una máquina cortadora secciona la oblea en chips (*arriba, a la izquierda*); se separan las piezas correctas de las defectuosas. Los chips útiles se montan en unidades de encapsulamiento provistas de hilos metálicos. Después, máquinas conectadoras de hilos (*a la izquierda*) sujetan estos hilos metálicos a los chips. Los contactos eléctricos entre la superficie del microcircuito y las patillas de los contactos exteriores se establecen mediante hilos muy delgados de oro o aluminio, de unos 0,025 mm de diámetro. Terminado el encapsulamiento, los microcircuitos terminados están listos para cumplir sus funciones digitales.

Estabilidad de los biocatalizadores

Los catalizadores biológicos —enzimas, ribozimas y anticuerpos catalíticos— son estructuras lábiles. Su estabilización resulta fundamental en aplicaciones industriales, médicas y analíticas

Francisco J. Plou, Miguel Alcalde y Antonio Ballesteros

Los catalizadores son sustancias que aceleran una reacción y se recuperan regeneradas al final de la misma. Abundan en el mundo inerte y en el orgánico. En la segunda mitad del siglo XIX, Louis Pasteur proponía que los cambios operados a lo largo de la transformación del jugo de uva en vino dependían de fuerzas "vitales", ejercidas por seres vivos, en concreto por levaduras. Sin embargo, en 1898 Eduard y Hans Büchner demostraron que una sustancia extraída de las células de levadura podía también producir fermentación. A esta sustancia se la llamó enzima —del griego *en thymos*, en la levadura— o fermento. Las supuestas reacciones vitales eran químicas. En 1926 J. B. Sumner avanzó un paso más al cristalizar una enzima y mostrar que se trataba de una proteína. Desde entonces se ha venido aceptando que los biocatalizadores son de naturaleza proteica.

El empleo de enzimas se extiende a campos muy dispares, de la producción de edulcorantes o tejanos descoloridos al diagnóstico de enfermedades infecciosas y genéticas. Mediante procesos biocatalíticos se fabrican jarabes de glucosa-fructosa, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), la acrilamida, el ácido ascórbico, ciertos aminoácidos, el aspartamo o esteroides. En otro orden, los catalizadores biológicos aceleran entre 10^6 y 10^{18} veces la velocidad de las reacciones químicas, a temperaturas suaves y presión atmosférica.

Aunque menudean ya los procesos en que se emplean células enteras como catalizadores, predominan los enzimáticos. Se conocen más de 2000 enzimas, pero sólo se explotan unas 400. En su mayoría se trata de enzimas extracelulares y de origen microbiano. Hallan aplicación en la industria de detergentes (32 % del volumen total), almidón (15 %), láctea (14 %) y textil (10 %). El resto se reparte entre alimentación (cervecería, panadería, grasas y aceites, zumos, vino, sabores, piensos para animales y otros), curtidos, papel, combustibles, eliminación de residuos y biotransformaciones. Se prevé que en los próximos años pasen a primer plano las enzimas que intervienen en el tratamiento de la pasta de papel (sustituyendo al proceso del blanqueado con cloro), en la eliminación de residuos y en la producción de compuestos químicos y farmacéuticos.

Algunos sectores —los detergentes, por ejemplo— hacen uso directo de las enzimas. No es lo habitual. Acostumbran, por contra, intervenir como catalizadores de procesos industriales en una cuantía cifrada entre el 0,1 y el 2 % en peso del sustrato. Tras el descubrimiento, en los años ochenta, de su capacidad para actuar en medios no acuosos, se han desarrollado procesos que dan lugar a compuestos orgánicos de interés, difíciles de obtener por vía química. Lo comprobamos en la producción de antibióticos semisintéticos y triglicéridos estructurados, así como en la resolución de mezclas racémicas.

Además de la utilización tradicional (por vía oral) de extractos de páncreas como ayuda a la digestión, recientemente se han empezado a utilizar enzimas puras como medicamentos. Se recurre a la hialuronidasa o la L-asparaginasa en tratamientos antineoplásicos, la glucocerebrosidasa para la enfermedad de Gaucher o la ADNasa I para aligerar la viscosidad de las secreciones bronquiales en pacientes con fibrosis quística.

Pero las enzimas son estructuras lábiles, inestables. Contra su integridad atentan factores físicos (calor, congelación y radiación), químicos (oxidación, reducción, disolventes orgánicos, iones metálicos, fuerza iónica y *p*H) o biológicos (proteolisis, modificación y degradación enzimática), que merman su actividad catalítica y solubilidad. La mayoría de los procesos industriales enzimáticos se llevan a cabo bajo condiciones de temperatura y *p*H muy distintas de las que se dan en el ambiente natural de la enzima.

De la estabilidad de los catalizadores biológicos depende su rentabilidad. Pero una estabilidad excesiva podría acarrear consecuencias negativas para el proceso; así acontece con

FRANCISCO J. PLOU, MIGUEL ALCALDE y ANTONIO BALLESTEROS trabajan en la aplicación de enzimas estabilizadas para la obtención de productos industriales y en la preparación de enzimas semisintéticas. Plou es investigador contratado del CSIC. Ballesteros, profesor de investigación en el Instituto de Catálisis y Petroquímica del CSIC, preside el grupo europeo de biocatálisis aplicada. Alcalde realiza un proyecto para el Instituto Danone sobre glicosiltransferasas.

Clase	Reacciones que catalizan	Subclases	N.º de enzimas identificadas	N.º de enzimas disponibles comercialmente	Enzimas representativas
1. Oxido-reductasas	Oxidación-reducción	1.1 Actúan sobre CH-OH 1.2 Actúan sobre C=O 1.3 Actúan sobre CH=CH 1.4 Actúan sobre $CH\text{-}NH_2$	650	90	Alcohol deshidrogenasa, oxigenasas
2. Transferasas	Transferencia de grupos funcionales	2.1 Grupos de un átomo de C 2.2 Grupos aldehídicos o cetónicos 2.3 Aciltransferasas 2.4 Glicosiltransferasas	720	90	Glicosiltransferasas, quinasas, transaminasas
3. Hidrolasas	Reacciones de hidrólisis	3.1 Enlaces éster 3.2 Enlaces glicosídicos 3.3 Enlaces éter 3.4 Enlaces peptídicos	636	125	Lipasas, proteasas, glicosidasas, fosfatasas
4. Liasas	Adición de moléculas a los dobles enlaces	4.1 C=C 4.2 C=O 4.3 C=N 4.4 C=S	255	35	Aldolasas, fumarasas
5. Isomerasas	Reacciones de isomerización	5.1 Racemasas 5.2 Cis-trans isomerasas 5.3 Oxidorreductasas intramoleculares 5.4 Transferasas intramoleculares	120	6	Glucosa isomerasa
6. Ligasas (sintetasas)	Formación de enlaces, con rotura de ATP	6.1 C-O 6.2 C-S 6.3 C-N 6.4 C-C	80	5	Ligasas L-aminoácidos-ARNt, ligasa glutamato-amoníaco

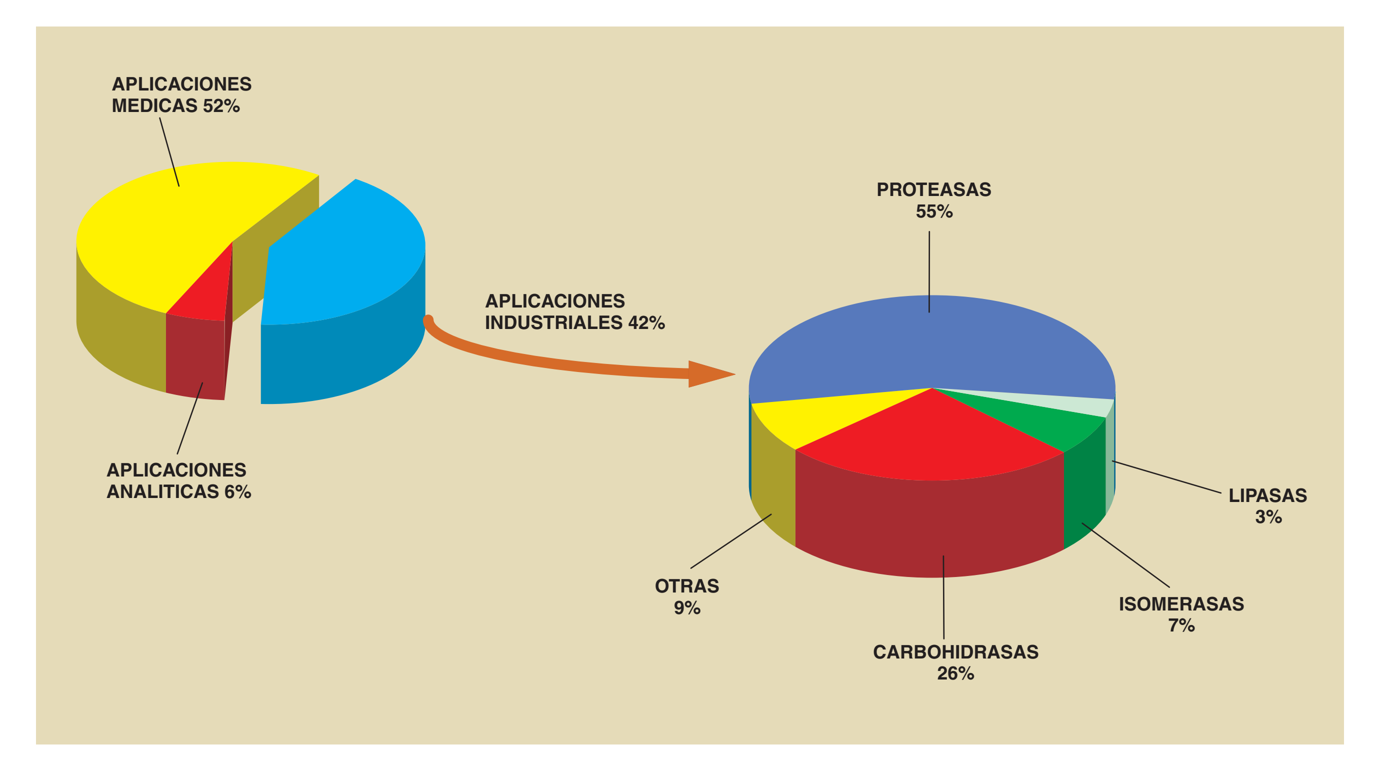
1. CLASES DE ENZIMAS según la *Enzyme Commission*. Cada enzima queda caracterizada por un código de cuatro cifras tal como 3.1.1.3, que corresponde a la triacilglicerol lipasa, o 2.4.1.19, a la ciclodextranoglicosil-transferasa.

las α-amilasas bacterianas, enzimas utilizadas en procesos de transformación del almidón que se desactivan muy despacio incluso a 100 ºC.

En cuanto proteínas que son, las enzimas constan de una secuencia de α-aminoácidos unidos por enlaces amida. Esta estructura primaria se pliega y forma hélices α, láminas β, es decir, la estructura secundaria. La estructura terciaria de la proteína se origina cuando la secuencia plegada se sitúa en una disposición espacial definida. La estructura cuaternaria es exclusiva de proteínas oligoméricas, constituidas por dos o más cadenas polipeptídicas.

Las fuerzas responsables de la integridad de las estructuras secundaria y terciaria son los puentes disulfuro, las interacciones electrostáticas, los puentes de hidrógeno, las fuerzas de van der Waals y las interacciones hidrófobas. Salvo los puentes disulfuro, se trata de fuerzas no covalentes. Sobre éstas inciden los procesos de desestabilización de las enzimas.

La estabilidad de una enzima, el mantenimiento de su estructura terciaria, guarda relación con la energía libre del sistema, o energía de Gibbs (G), función termodinámica cuya expresión es $G = H\text{-}TS$, donde H es la entalpía, S la entropía y T la temperatura absoluta.



2. DISTRIBUCION en términos económicos de la utilización mundial de enzimas. Su uso en medicina representa más del 50 % del valor total, si bien en términos globales de producción es la industria la que consume el mayor porcentaje de biocatalizadores. El 80 % de las enzimas utilizadas en procesos industriales son hidrolasas; destacan las proteasas, por su participación en la composición de los detergentes, y las carbohidrasas, en especial las amilasas de la industria del almidón.

Un proceso es espontáneo a una temperatura T si la variación de energía libre de Gibbs es negativa ($\Delta G < 0$). La variación de entalpía (ΔH) es negativa cuando se producen interacciones atractivas, y es positiva cuando una proteína se desnaturaliza. La variación de entropía es positiva si se produce un aumento del desorden, lo que ocurre cuando la enzima se desnaturaliza. En consecuencia, puesto que la variación de la energía es $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, los términos ΔH y $-T\Delta S$ serán de distinto signo, nos hallemos ante una conformación estable de la proteína o se produzca la desnaturalización. Cualquier tipo de interacción atractiva origina una disminución de la entalpía ($\Delta H < 0$), pero al mismo tiempo, y dado que el sistema se hace más ordenado, el descenso de la entropía ($\Delta S < 0$) contrarresta dicho efecto.

Las diferencias de energía libre entre el estado nativo, ordenado, y el desnaturalizado, desordenado, son de sólo 5-15 kilocalorías por mol. La determinación de la estabilidad de una proteína se limita al estudio de ΔG en su proceso de plegamiento espontáneo a partir de la cadena polipeptídica. Sin embargo, se mide, por conveniencia, la variación de energía en el proceso inverso, es decir, en el paso del estado nativo al desplegado o desnaturalizado.

Además de la transición reversible entre los estados nativo y desnaturalizado, existen procesos irreversibles, de tipo covalente por lo común, que llevan a la inactivación del catalizador biológico. El proceso de desestabilización puede resumirse en una doble etapa, que conduce al estado inactivado. La inactivación irreversible puede ocurrir sin un desplegamiento preliminar de la proteína, aunque éste podría propiciar la rotura de la cadena polipeptídica por el ataque de proteasas o la agregación.

La modificación de la estabilidad termodinámica reviste particular interés cuando la enzima ha de operar sometida a condiciones desnaturalizantes. También importa la estabilidad cinética, si se trata de asegurar la persistencia o resistencia de la enzima a sufrir cambios estructurales irreversibles.

Para garantizar la estabilización termodinámica, cinética o ambas se han avanzado diversos métodos. Por ejemplo, la selección de enzimas de microorganismos extremófilos, que medran en unos intervalos de temperatura, acidez, basicidad, presión o salinidad únicos.

Comenzando por la temperatura, se considera que un ser vivo es termófilo cuando se desenvuelve con normalidad entre 65 y 85 ºC. Al poder utilizar enzimas a temperaturas altas, los organismos cuentan a su favor con un aumento de la solubilidad de los compuestos, mayor velocidad de reacción, disminución de la viscosidad y menor contaminación microbiana. En contrapartida, a temperaturas altas disminuye la solubilidad del oxígeno y otros gases; además se tornan inestables muchas sustancias químicas.

Se han aislado y caracterizado numerosas enzimas termoestables de termófilos. Pero no han aparecido aminoácidos exóticos, ni nuevos tipos de interacciones. La estructura tridimensional de proteínas de similar función en termófilos y mesófilos tiende a corresponderse; sólo se aprecia, en los termófilos, un mayor número de interacciones iónicas.

Pero se detectan ciertas peculiaridades en la estructura. En las enzimas resistentes a la temperatura, la arginina suele sustituir a la lisina; fenilalanina y valina, a isoleucina y leucina. El reemplazo por arginina se debe quizás a su mayor pK_a, gracias a lo cual se minimizan algunos procesos; las otras sustituciones se

traducen en un mejor empaquetamiento hidrófobo.

Las enzimas termoestables más representativas son las amilasas bacterianas y las proteasas. Merced a la polimerasa de la bacteria *Thermus aquaticus* pudo desarrollarse la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las glicosiltransferasas de bacterias termófilas catalizan la transformación de almidón en ciclodextrinas. Y, por formar complejos de inclusión con sustancias hidrófobas, dichos oligosacáridos cíclicos encuentran aplicación en el enmascaramiento de olores y sabores desagradables en alimentos, la estabilización de sustancias volátiles, administración de fármacos y otros.

¿Existe un límite en la termoestabilidad de un biocatalizador? ¿Cuál es la temperatura máxima que puede resistir sin merma de su eficacia? Puesto que la mayoría de los mecanismos de inactivación enzimática se aceleran en presencia de agua, cabría suponer que la mayor estabilidad se diera en medios no acuosos (cloroformo o benceno, disolventes apolares), en los que las enzimas se encuentran en suspensión.

En medios no acuosos, algunas enzimas se incuban durante varias horas a 120-130 ºC sin apenas pérdida de actividad catalítica. Pero la máxima termoestabilidad conocida corresponde a enzimas en estado sólido, donde la inactivación sólo tiene lugar en una extensión apreciable a 160-200 ºC. Tales temperaturas marcan, quizás, el límite de termoestabilidad que un biocatalizador puede alcanzar.

La industria necesita enzimas que persistan estables bajo condiciones ácidas, bajo condiciones básicas o en una concentración salina elevada. Se requieren enzimas estables en medio ácido para ser añadidas a piensos animales; enzimas estables bajo condiciones básicas cuando los medios de lavado presentan un $p\text{H} > 9$; y se precisan enzimas estables de halófilos para aumentar el rendimiento de la extracción de crudo en pozos petrolíferos.

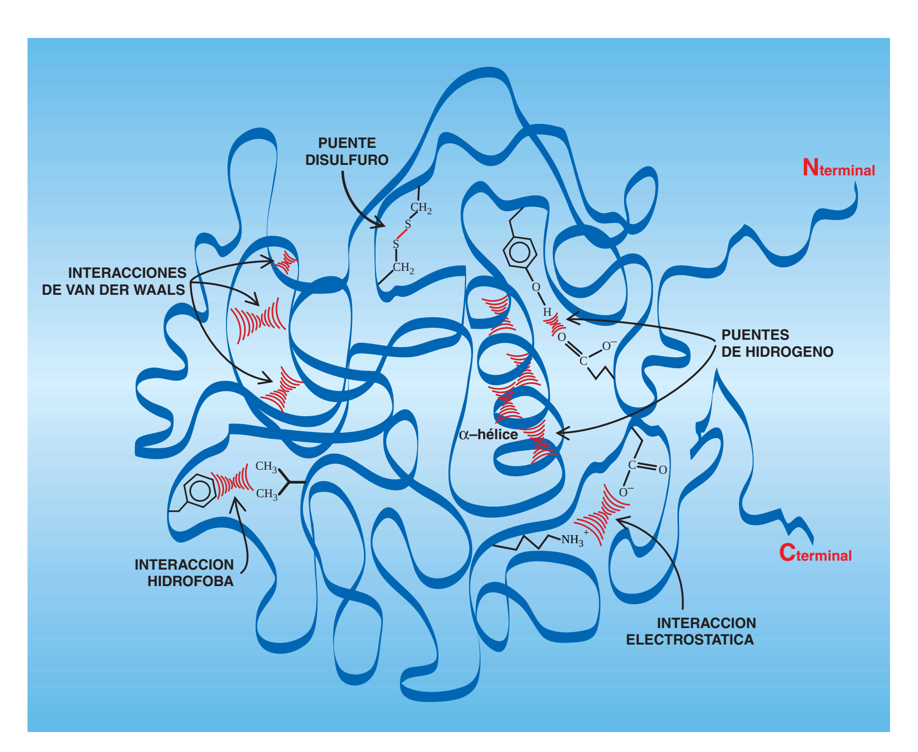
A través de la investigación con extremófilos se han aislado enzimas capacitadas para operar a temperaturas de refrigeración. Por su propia naturaleza no es fácil el cultivo masivo de extremófilos, dificultad que se solventa con técnicas de ingeniería genética (o ADN recombinante). Se inserta en microorganismos inocuos el gen que codifica la extremozima de interés. Su clonaje rinde una producción ilimitada de enzimas puras.

Podemos abordar la estabilización enzimática mediante la mutagénesis dirigida, técnica desarrollada en los años ochenta. En 1988 entraba en los procesos industriales la primera enzima producida por técnicas de ADN recombinante; en 1991 lo hacía el primer biocatalizador obtenido por mutagénesis dirigida. Por mutagénesis dirigida podemos sustituir aminoácidos, lo que repercute en la estabilidad enzimática. No se trata de provocar cambios aleatorios, sino de generar efectos estabilizantes; para ello, los métodos de simulación por ordenador son muy útiles. Debe siempre comprobarse que las sustituciones de un aminoácido por otro no repercutan en la actividad catalítica.

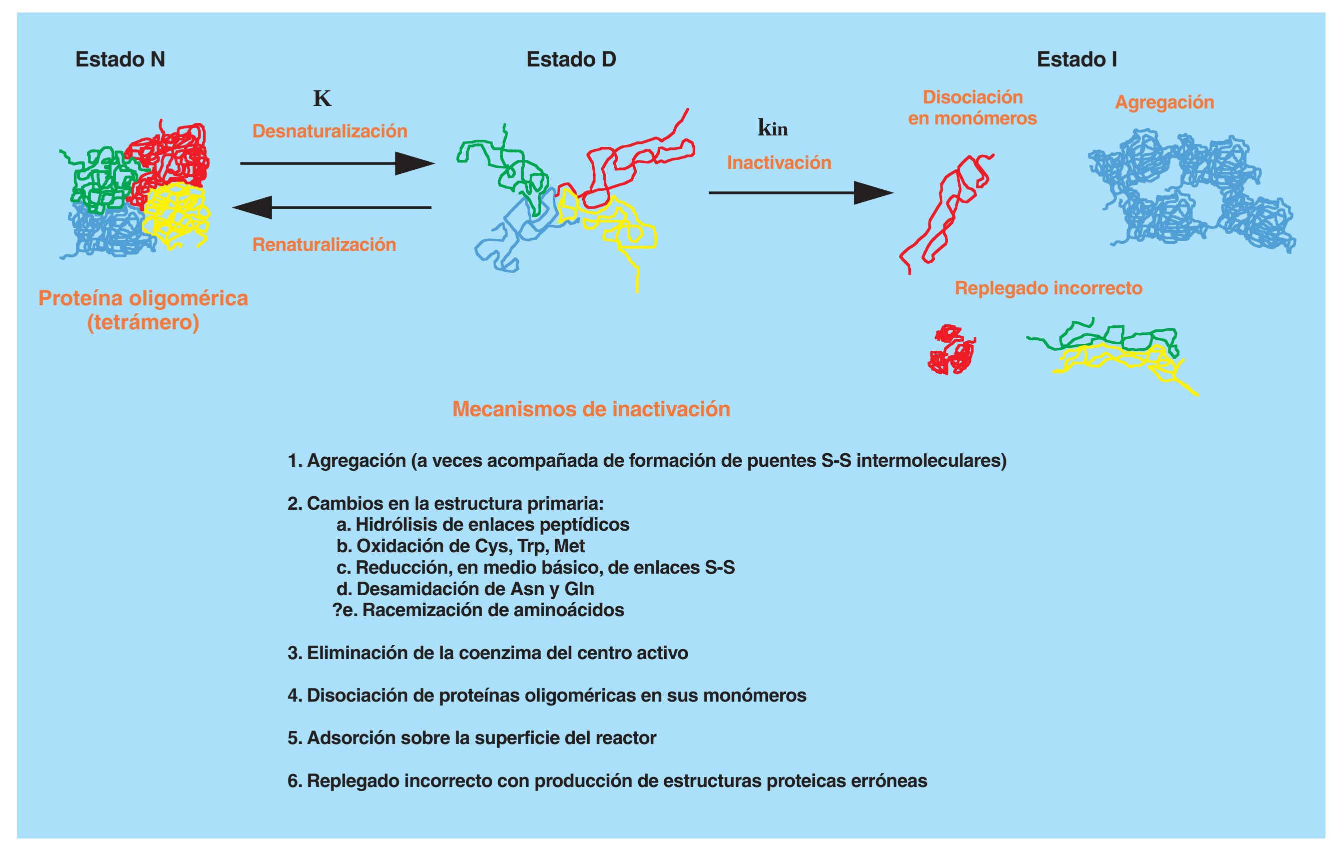
Entre las estrategias empleadas, una consiste en promover nuevas interacciones electrostáticas (puentes salinos) y polares (puentes de hidrógeno). Por cada par iónico formado, la energía libre experimenta una disminución de 1 kilocaloría por mol. A veces se ha conseguido una estabilización mayor introduciendo un resto aminoacídico cargado en la vecindad de α-hélices o creando interacciones entre histidinas y restos aromáticos.

Puede optarse por la disminución del valor absoluto de la variación de entropía (ΔS) en el proceso de desplegamiento de la proteína. Para ello se sustituyen glicina, serina o alanina por otros aminoácidos más rígidos como treonina, valina o prolina. Se ha estimado un descenso de 1 kcal/mol en la energía libre por resto sustituido.

En una tercera posibilidad técnica, se busca la mejora del empaquetamiento interno mediante la introducción de nuevos contactos hidrófobos



3. FUERZAS responsables de la integridad de la estructura secundaria y terciaria de una enzima. Salvo los puentes disulfuro, se trata de fuerzas no covalentes. Determinan la estabilidad del biocatalizador. Las interacciones electrostáticas o iónicas se producen entre grupos total o parcialmente cargados; son más intensas cuanto más hidrófobo es el entorno donde se producen. Los enlaces o puentes de hidrógeno se dan cuando dos átomos electronegativos comparten un átomo de hidrógeno. Las interacciones hidrófobas se generan por la red de enlaces de hidrógeno del agua, que tiende a unir los grupos no polares (la proteína se pliega y amontona residuos aminoacídicos hidrófobos en el centro de la molécula) para así minimizar su efecto destructor sobre dicha red. Tales interacciones se hacen más fuertes al aumentar la temperatura. Las fuerzas de van der Waals se generan entre dos átomos con cargas eléctricas. Pueden resultar importantes cuando dos superficies macromoleculares se adaptan estrechamente una a otra. Los puentes disulfuro se originan por reacción entre grupos SH de cisteínas vecinas de la cadena polipeptídica.



4. DESESTABILIZACION de una enzima. Los procesos pueden ser reversibles e irreversibles. Podemos identificarlos mediante técnicas de electroforesis, espectrofotometría, cromatografía y otras. Los enlaces peptídicos y las cadenas laterales de ciertos aminoácidos, por ser químicamente reactivos, participan en numerosos procesos de inactivación, especialmente a alta temperatura o bajo condiciones inapropiadas de almacenamiento.

en el núcleo apolar. Aunque este planteamiento permite, en teoría, aumentar la estabilidad, resulta de difícil aplicación, pues los núcleos de la mayoría de las enzimas presentan en su estado nativo un empaquetamiento muy compacto.

Además de actuar sobre las interacciones que determinan la estabilidad conformacional, mediante mutagénesis dirigida se eliminan o demoran los procesos que conducen a la inactivación irreversible. Pensemos en la degradación de los aminoácidos. Evitaremos la oxidación de residuos sulfurados como cisteína o metionina, o la desamidación de asparagina o glutamina, si se reemplazan por otras cadenas laterales no susceptibles de sufrir esas agresiones. Por esta vía mutagenética se han conseguido lipasas activas en detergentes y estables en las condiciones desnaturalizantes propias de los procesos de lavado (tensioactivos, *p*H alcalino, temperatura, presencia de proteasas, acción oxidante de los blanqueantes, etcétera).

De todas las técnicas de estabilización, la inmovilización ocupa una posición privilegiada. Se dice que una enzima está inmovilizada cuando se encuentra confinada en una región del espacio, presta para volver a intervenir siempre que se la requiera. Las estrategias de inmovilización se agrupan en tres grandes bloques: unión a un soporte, atrapamiento y entrecruzamiento intermolecular. No son técnicas excluyentes. Resulta harto frecuente someter a entrecruzamiento una enzima adsorbida de antemano sobre un soporte sólido.

Para que una enzima unida a un soporte adquiera mayor estabilidad, se requiere que la unión entre ambos se selle por varios puntos, no por un solo enlace. Los procesos promovidos por la inmovilización que conducen a la estabilización del biocatalizador son de diverso tenor: aumento de la rigidez de la proteína enlazada a la matriz, disminución de la agregación, mayor dificultad de la disociación de monómeros, disminución de la autolisis en proteasas, protección frente a la inactivación originada por cambios de *p*H o un efecto protector frente al ataque de microorganismos, proteasas o agentes desestabilizantes.

Hasta el 20 % de las enzimas comercializadas están inmovilizadas, lo que da muestra de la importancia de la técnica. Se emplean enzimas inmovilizadas en las industrias química, farmacéutica y alimentaria, sobre todo en la producción de jarabes de glucosa/fructosa, de 6-APA y de acrilamida.

Los biosensores que portan enzimas inmovilizadas se utilizan en la determinación de la calidad de los alimentos, detección de contaminantes, análisis clínicos y el desarrollo de órganos de repuesto en medicina. La transferencia de la tecnología de biosensores del laboratorio a la industria se verá favorecida por el desarrollo de técnicas de estabilización de biomoléculas (enzimas, anticuerpos, etc.) unidas a superficies. En virtud del mantenimiento de su actividad biológica, existen biosensores que pueden almacenarse en condiciones secas o húmedas durante una semana, un mes, incluso hasta un año, sin pérdida de sensibilidad.

Goza de amplia difusión la técnica de los cristales entrecruzados

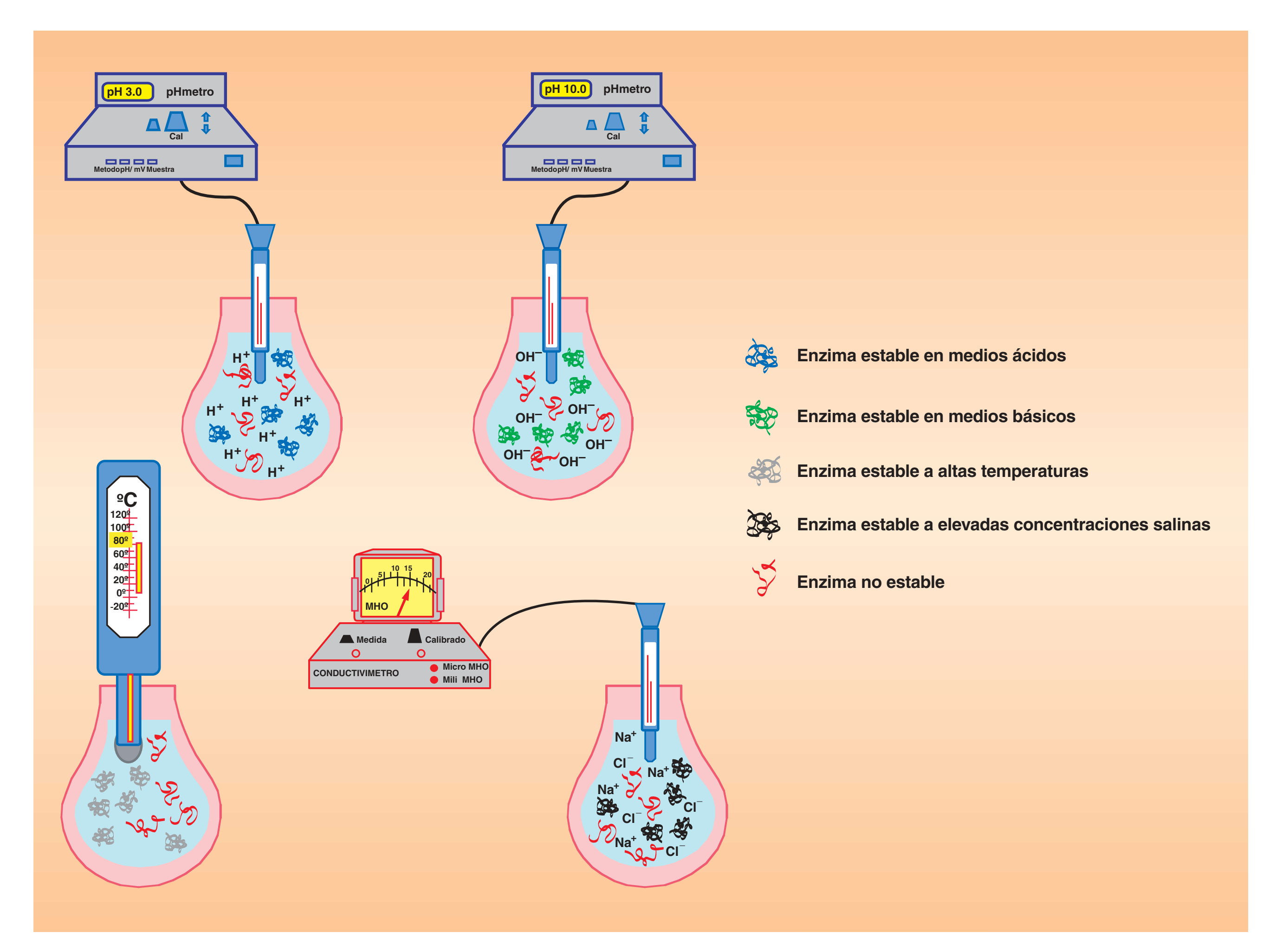
de enzimas. Combina cristalización y entrecruzamiento para obtener agregados enzimáticos, insolubles en agua y en disolventes orgánicos; exhiben una actividad muy notable y una excelente resistencia a la exposición prolongada a temperaturas elevadas, medios orgánicos y drásticas variaciones del *p*H. Estas propiedades, unidas a la facilidad de separarlos del medio de reacción, convierten a los cristales entrecruzados de enzimas en potentes herramientas para el desarrollo de procesos biocatalíticos. No son, empero, las únicas técnicas de inmovilización.

La modificación química covalente de determinados grupos funcionales de la enzima puede incrementar su estabilidad. Pero pueden darse también otros efectos: variación en su solubilidad, disminución (o supresión) de su antigenicidad y cambio en su especificidad o en su *p*H óptimo. Se trata de una técnica para preparar enzimas semisintéticas *in vitro* cuyos resultados es difícil y arriesgado predecir.

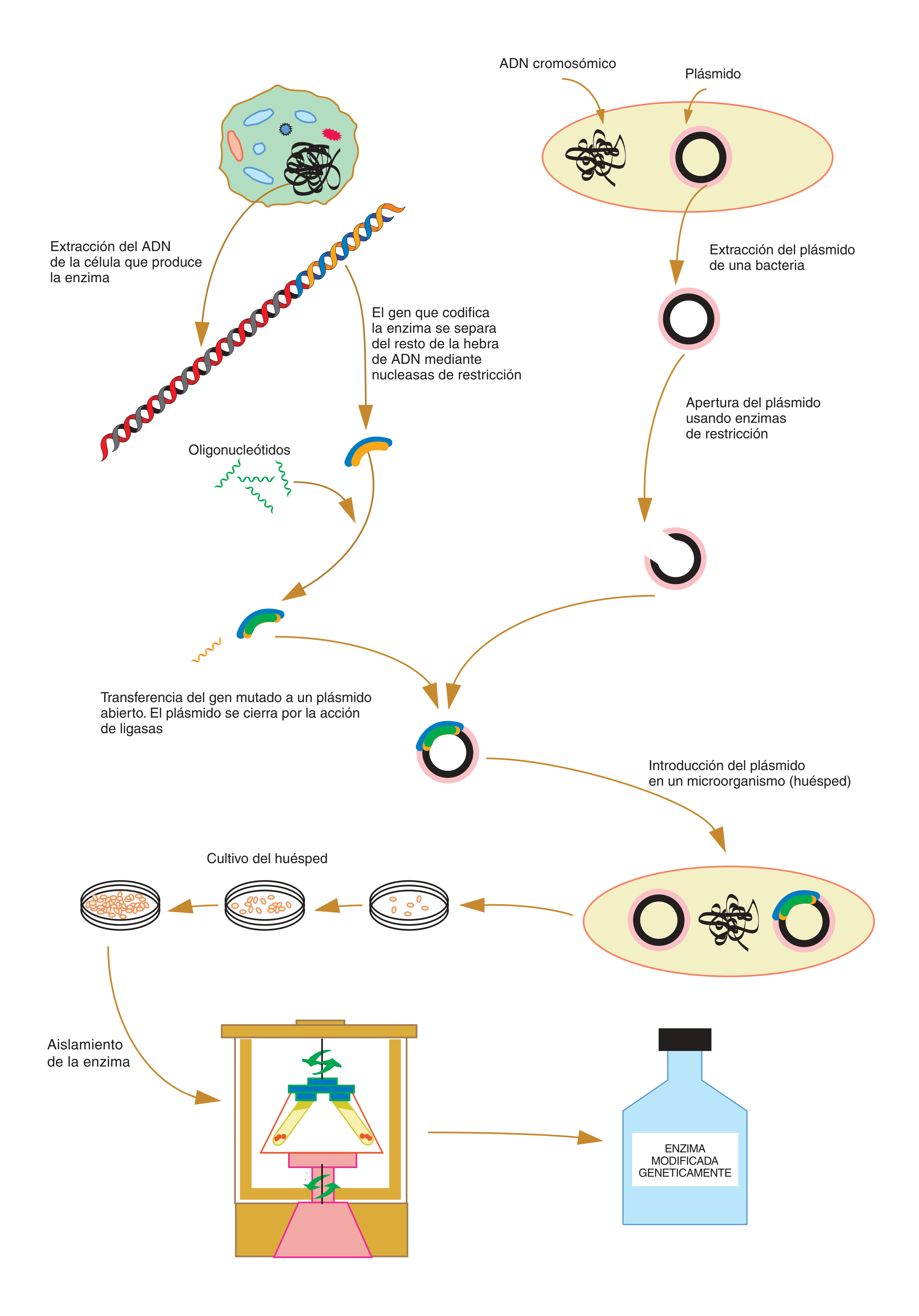
A través de estrategias químicas se ha logrado, asimismo, la estabilización enzimática. El grupo de Vadim Mozhaev ha obtenido efectos estabilizantes en las proteasas α-quimotripsina y tripsina de hasta 1000 veces modificando su superficie con anhídridos cíclicos muy polares o introduciendo un grupo amino en el anillo bencénico de los residuos de tirosina.

Existen enzimas cuya vida media en sangre, una vez inyectadas en vena, es de 10-20 minutos. Para retrasar su degradación por proteasas se ha investigado su recubrimiento con el reactivo anfipático polietilenglicol (PEG), un compuesto muy poco inmunogénico. Del éxito de ese planteamiento da fe el espectacular desarrollo de fármacos basados en enzimas unidas a PEG. En el campo de las biotransformaciones, la modificación con PEG ha permitido mejorar la solubilidad, actividad y estabilidad de numerosas enzimas en disolventes orgánicos. Son más de 40 las proteínas —la mayoría enzimas— que han sido modificadas con derivados del PEG y utilizadas en terapéutica. La adenosina desaminasa fue la primera enzima modificada con PEG que obtuvo la aprobación para uso médico, en 1991, de la FDA americana, siendo hoy en día el medicamento más caro en todo el mundo.

La principal modificación bioquímica de una enzima estriba en la glicosilación o adición de cadenas cortas de azúcares a restos aminoacídicos. Es un proceso que se da en casi todos los seres vivos. Sobre el papel de los glúcidos en la estabilización de las glicoenzimas apenas se conoce nada. Se acepta, sin embargo, que en organismos superiores la presencia de antenas de oligosacáridos confiere resistencia a la proteolisis, lo que se traduce en mayores vidas medias



5. LOS MICROORGANISMOS EXTREMOFILOS sirven de fuente de enzimas estables en ambientes donde la mayoría de los catalizadores biológicos se desnaturalizan. Estas enzimas toleran esas condiciones incluso fuera del medio celular.


ADN cromosómico
Plásmido
Extracción del ADN
de la célula que produce
la enzima
Extracción del plásmido
de una bacteria
El gen que codifica
la enzima se separa
del resto de la hebra
de ADN mediante
nucleasas de restricción
Apertura del plásmido
usando enzimas
de restricción
Oligonucleótidos
Transferencia del gen mutado a un plásmido
abierto. El plásmido se cierra por la acción
de ligasas
Introducción del plásmido
en un microorganismo (huésped)
Cultivo del huésped
Aislamiento
de la enzima
ENZIMA
MODIFICADA
GENETICAMENTE

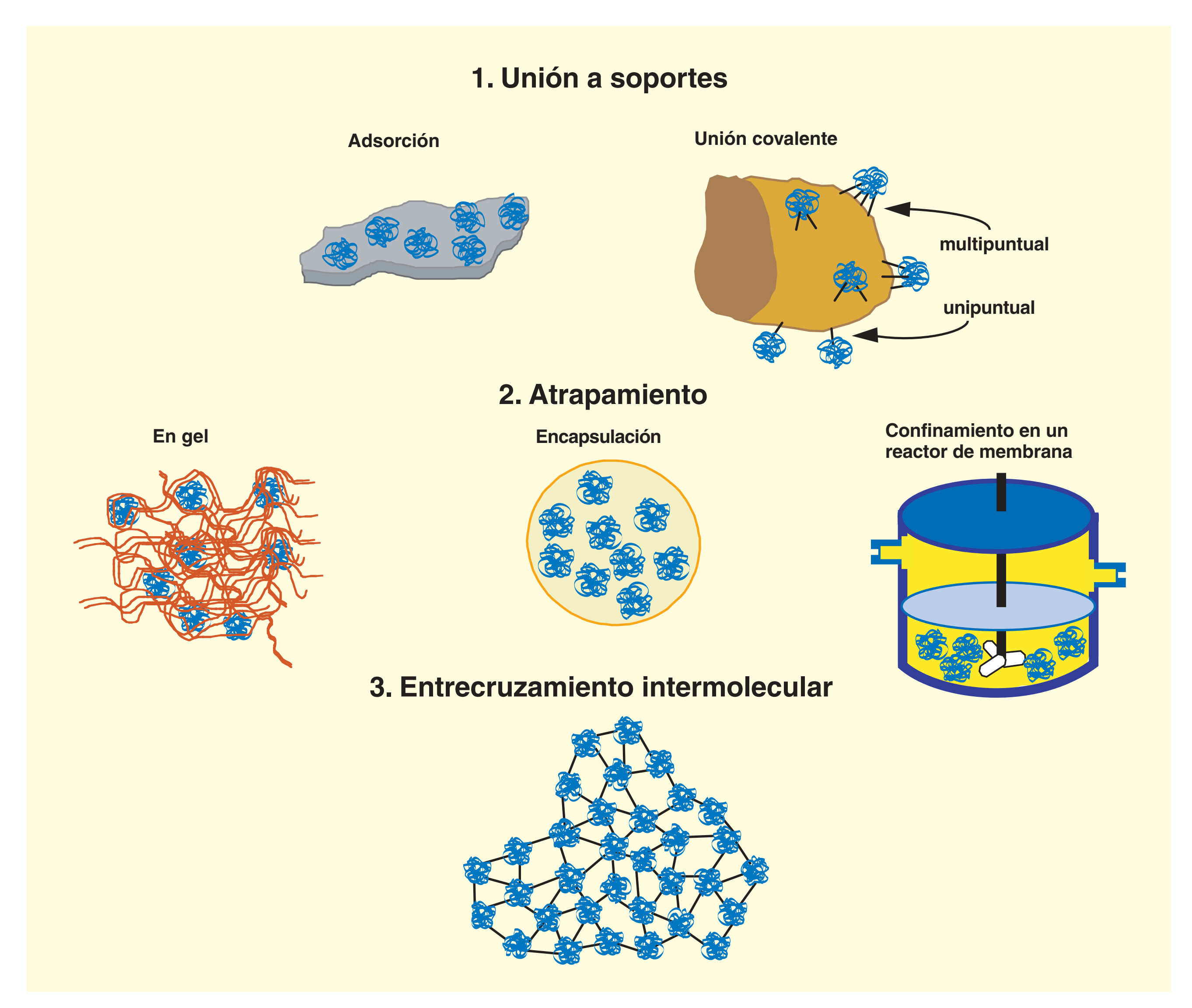
6. MUTAGENESIS DIRIGIDA. El gen que cifra la enzima a estabilizar se introduce en un medio con oligonucleótidos que se espera sustituyan una determinada secuencia de bases del gen en cuestión. Las sustituciones nucleotídicas determinan sustituciones aminoacídicas. Sirviéndonos de un plásmido vector inoculamos el nuevo gen en una bacteria u hongo, para su cultivo. Y extraemos la nueva enzima mutada.

en el torrente sanguíneo para las enzimas glicosiladas.

Por otro lado, la adición de determinadas sustancias al medio ha servido para minimizar los procesos de inactivación enzimática. A diferencia de la modificación química, en la estabilización por aditivos no se forma enlace covalente entre el biocatalizador y el compuesto agregado. Los aditivos utilizados pertenecen a cuatro categorías: los propios sustratos enzimáticos, cosolventes hidrófilos capaces de promover la formación de puentes de hidrógeno, especies iónicas y polímeros. En algunas bacterias hipertermófilas se han detectado algunos estabilizantes de bajo peso molecular.

Muy reciente es el empleo de anticuerpos, que estabilizan una proteína si interaccionan con regiones determinantes de la cadena polipeptídica; por ejemplo, donde se inicia el despliegue o donde la enzima es más vulnerable al ataque de proteasas. La formación de un complejo entre la enzima y un anticuerpo podría asegurar una óptima estabilización. De hecho, se han obtenido complejos de inmunoglobulinas con lisozima resistentes a la inactivación.

Cuando empleamos células enteras en vez de enzimas nos ahorramos la purificación de las proteínas. Además, las células ejercen un efecto protector contra metales pesados, disolventes orgánicos y otros agentes desnaturalizantes. Pero los biocatalizadores celulares pueden desencadenar reacciones no deseadas y contaminar



7. METODOS DE INMOVILIZACION. El acoplamiento de una enzima a un soporte puede conseguirse por adsorción —en la que participan fuerzas hidrófobas, de van der Waals e interacciones iónicas— o mediante enlace covalente a grupos activados de la matriz sólida. Bajo determinadas condiciones, ciertos polímeros naturales (agar, colágeno, celulosa) forman geles, en cuya estructura tridimensional la enzima puede quedar ocluida. El catalizador biológico puede quedar confinado en microcápsulas de un polímero orgánico. Otra posibilidad es utilizar una membrana semipermeable plana o fibras huecas para separar la enzima de la entrada y salida en un reactor continuo. El entrecruzamiento intermolecular de la enzima usando reactivos bifuncionales puede dar lugar a biocatalizadores insolubles en el medio de reacción.

el producto final. Según el estado de las células en el momento de añadir el sustrato, hablaremos de dos tipos de transformaciones: las que utilizan células en crecimiento, fermentaciones, y las que hacen uso de células cultivadas. En el segundo supuesto, las células pueden o no ser viables.

De los métodos aplicados a la estabilización de enzimas, sólo la inmovilización sirve también para la estabilización celular. En ésta se recurre sobre todo al atrapamiento en gel. El primer éxito de estabilización de células por inmovilización se registró en 1973, cuando se inmovilizaron en geles de poliacrilamida células de *Escherichia coli* para la producción industrial de L-aspártico. Más recientes son el atrapamiento de células de *Rhodococcus rhodochrous* —con actividad nitrilo-hidratasa— para la obtención de acrilamida, el atrapamiento en geles de alginato de células de *Erwinia rhapontici* para la preparación de isomaltulosa o el de células de *Pseudomonas denitrificans* para la eliminación de nitritos en el agua de bebida.

Comparadas con las enzimas, las células pierden menos capacidad catalítica, pues la membrana celular protege a sus enzimas de procesos de desnaturalización de origen mecánico. Desde el punto de vista industrial, no siempre resulta necesario estabilizar las células. Para la producción de 6-APA a partir de penicilina G, se emplean células microbianas, que se eliminan una vez utilizadas.

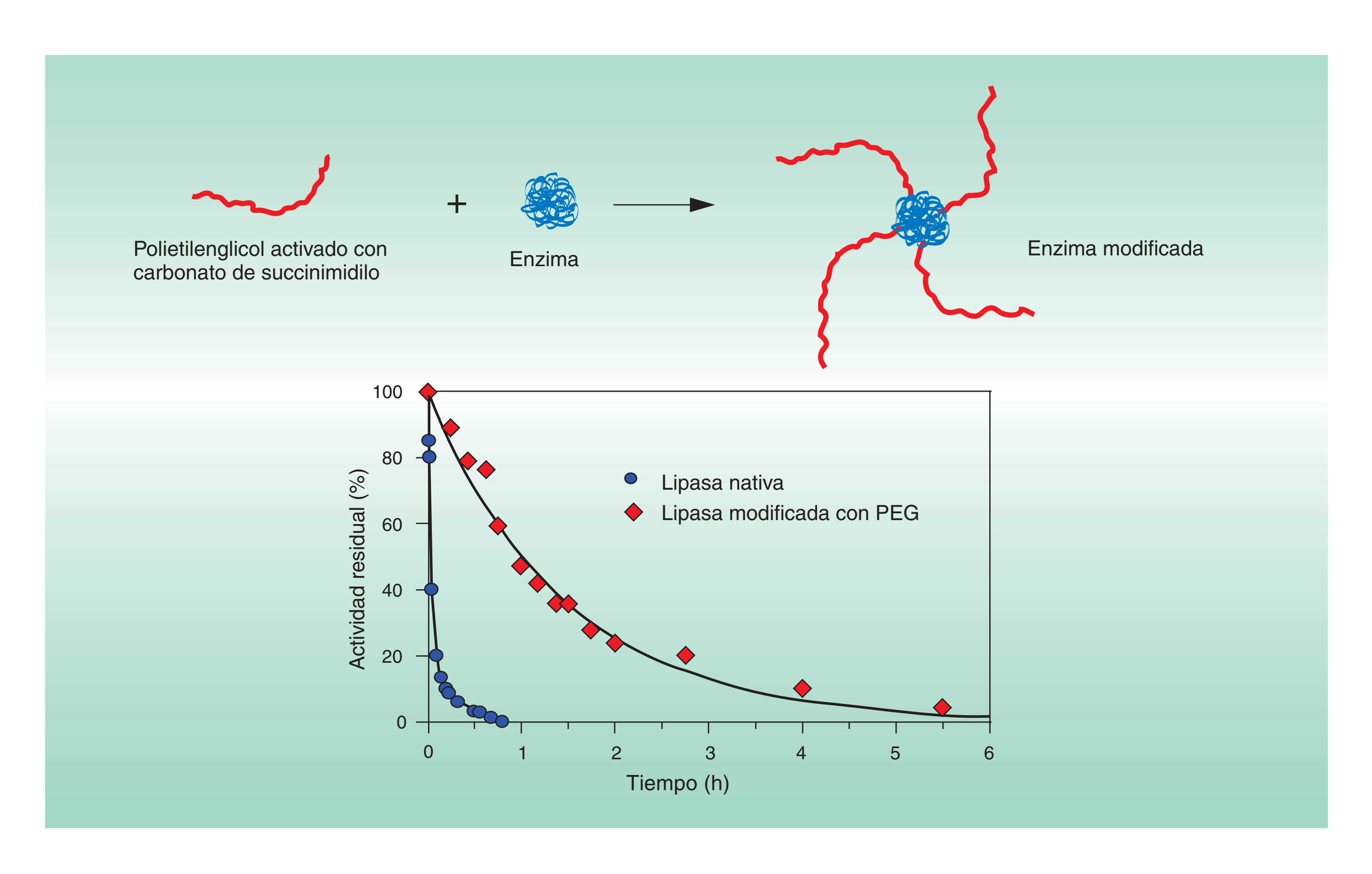
Se presenta a veces el dilema de optar por enzimas o por células inmovilizadas. En general, las primeras suelen ser la mejor elección si se trata de reacciones en un solo paso que no requieran cofactores, siempre que estemos ante enzimas extracelulares. Las células inmovilizadas se prefieren en reacciones de varias etapas, con enzimas inestables o acopladas, que requieran cofactores o fuentes de energía como el NADH o el ATP.

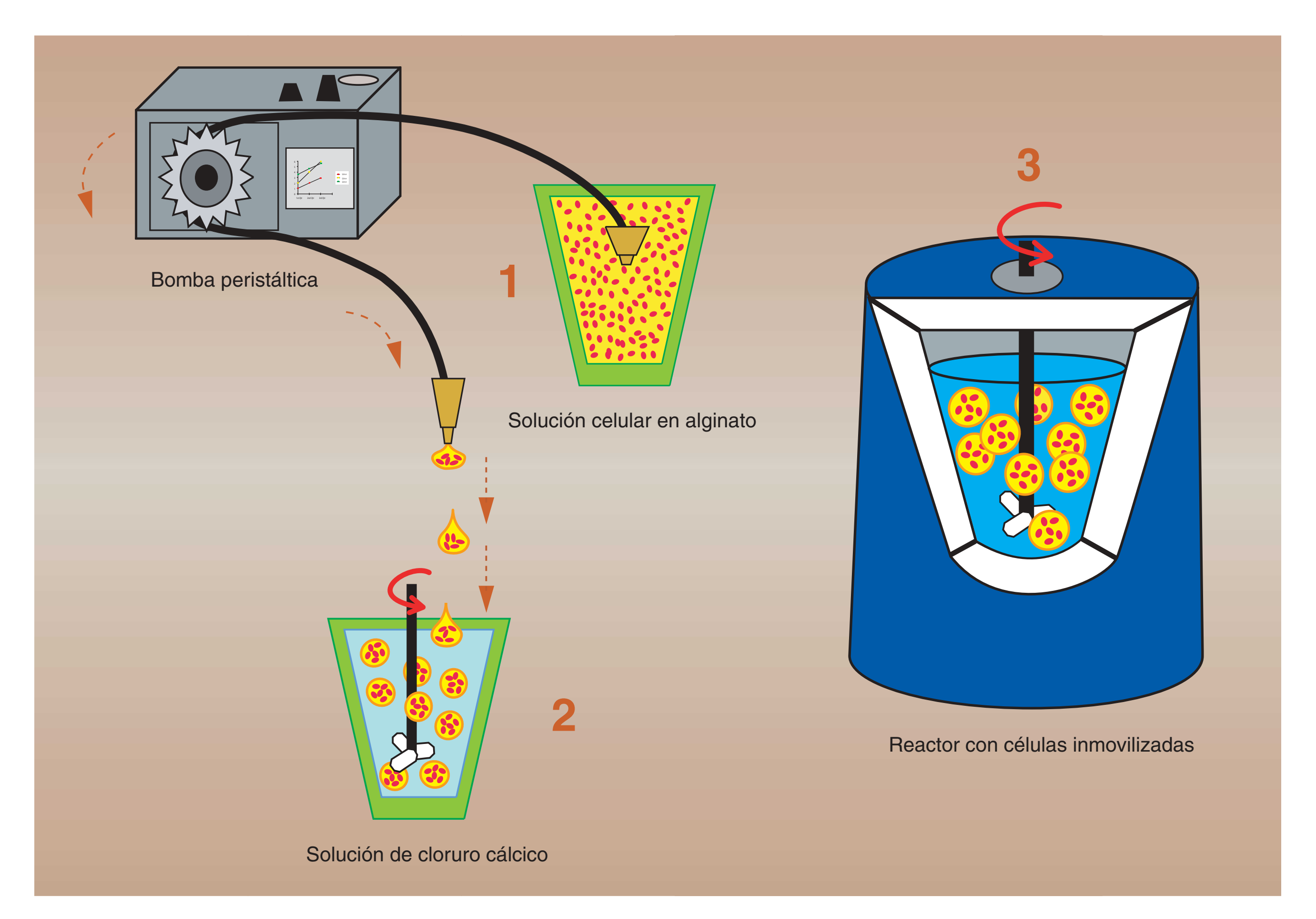
Con frecuencia creciente se dirige la mirada hacia células animales o vegetales, por su interés en la producción de insulina, anticuerpos monoclonales, alcaloides, esteroides y otras moléculas del máximo interés. Cierto es que su cultivo y manipulación es más complicado que el de los microorganismos. Pero parece que pueden estabilizarse por inmovilización.

Hasta los años ochenta las enzimas eran los únicos catalizadores biológicos. Disponemos ahora de otros dos tipos de biocatalizadores: ARN catalíticos, o ribozimas, y anticuerpos catalíticos, o abzimas. En 1982 Thomas Cech y Sidney Altman descubrieron que había fragmentos de ARN que operaban sobre otros ARN: escindían la cadena polirribonucleotídica por dos partes más o menos alejadas entre sí; actuaban como una suerte de “tijeras de ARN”. Su modo de proceder cumplía los requisitos necesarios para merecer la consideración de genuinos catalizadores.

Desde 1986, año de su descubrimiento, se ha dedicado un notable esfuerzo al desarrollo de los anticuerpos catalíticos, o abzimas. Fundan sus propiedades en la alta especificidad que los anticuerpos (o inmunoglobulinas) exhiben en el sistema inmunitario de los vertebrados.

8. MODIFICACION COVALENTE de enzimas. Con polietilenglicol (PEG) se obtienen preparaciones con una estabilidad excepcional frente al ataque de proteasas, a la acción de disolventes orgánicos o al efecto de la variación del *p*H. La reacción ilustrada es específica para los grupos amino de los residuos de lisina. Se incluye asimismo una gráfica donde se aprecia la estabilización producida en la lipasa de la levadura *Candida rugosa* tras la modificación con PEG de peso molecular 5000.





9. INMOVILIZACION DE CELULAS en geles de alginato. Se empieza con el cultivo del microorganismo en un medio adecuado. Las células se recogen, se lavan y se resuspenden en una disolución al 1 % de alginato sódico (*1*). Con una bomba peristáltica, la suspensión se añade gota a gota sobre una disolución de cloruro cálcico (*2*). En estas condiciones, el alginato cálcico solidifica en esferas, quedando las células ocluidas en sus poros. La preparación inmovilizada se filtra y puede ya utilizarse en distintas biotransformaciones (*3*).

Cuando una sustancia extraña (bacteria, virus o macromolécula) invade un mamífero, éste produce —a través de sus linfocitos B— una respuesta inicial de más de 10^8 anticuerpos distintos. Este barrido natural permite al ser vivo sintetizar inmunoglobulinas con una alta especificidad antígeno-anticuerpo. La demostración por Kohler y Milstein en 1975 de que es posible generar *in vitro* anticuerpos monoclonales —de idéntica composición y estructura molecular— fue decisiva en el desarrollo de anticuerpos como catalizadores. Se han obtenido anticuerpos que aceleran notablemente un importante número de reacciones químicas, que van desde la hidrólisis de péptidos a la síntesis de Diels-Alder, siendo especialmente eficientes en procesos enantioselectivos.

Puesto que los anticuerpos son proteínas de alta masa molecular (150.000 daltons, formados por cuatro cadenas polipeptídicas), comparten muchos aspectos mecanísticos y estructurales con las enzimas. Los problemas de estabilidad y estabilización presentan también muchos puntos en común. Se ha observado que, en presencia de disolventes orgánicos, determinados anticuerpos pierden su actividad, llegándose a valores del 5 % del original en una hora. Por ello se han desarrollado diversos métodos de inmovilización de anticuerpos.

Mediante oxidación de los hidratos de carbono de la región Fc del anticuerpo se generan grupos aldehído que pueden unirse a restos amino o hidrazida de un soporte. También se han inmovilizado anticuerpos por entrecruzamiento a través de los grupos amino de sus residuos de lisina. La estabilización conseguida ofrece buenas expectativas para el uso de los “catalizadores del futuro” en biotransformaciones en medios inéditos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ENZYME STRUCTURE AND MECHANISM. A. Fersht, 2.ª ed. W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1985.

AT THE CROSSROAD OF CHEMISTRY AND IMMUNOLOGY: CATALYTIC ANTIBODIES. R. A. Lerner *et al.* en *Science*, vol. 252, páginas 659-667, 3 de mayo de 1991.

BIOCATALYSIS IN ORGANIC SYNTHESIS. J. Halgas, Elsevier, Amsterdam, 1992.

INDUSTRIAL ENZYMOLOGY. Dirigido por T. Godfrey, S. West; Macmillan Press Ltd., Londres, 1996.

STABILITY AND STABILIZATION OF BIOCATALYSTS. Dirigido por A. Ballesteros, F. J. Plou, J. L. Iborra, P. J. Halling; Elsevier, Amsterdam, 1998.

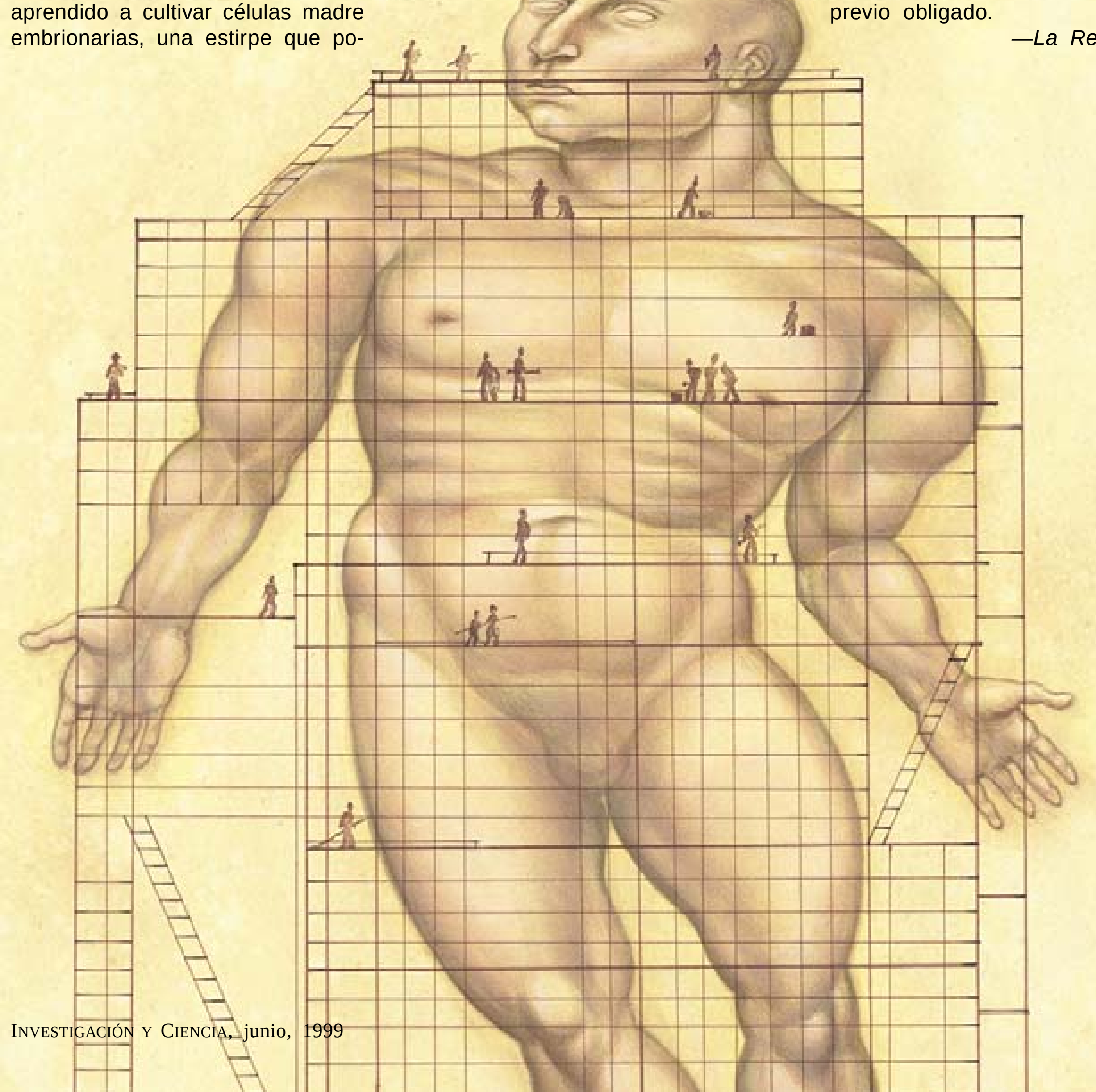
EL FUTURO DE LA INGENIERIA DE TEJIDOS

Tal vez, un día, las personas con insuficiencia hepática se curen mediante implante de "neoórganos" fabricados con células hepáticas y fibras plásticas, los diabéticos insulinodependientes prescindan de las inyecciones periódicas de insulina gracias a páncreas semisintéticos de recambio, y las máquinas de diálisis queden obsoletas porque se proporcione a quien tenga afectados los riñones otros nuevos a partir de sus propias células. ¿Sueño?

No para los expertos en ingeniería de tejidos, dominio con diez años escasos de vida. En algunas partes se expende ya el primer producto comercial de ingeniería de tejidos: se trata de un tipo de piel artificial, sintetizada por el hombre. Muy pronto le seguirán otros. Hemos aprendido a cultivar células madre embrionarias, una estirpe que podría viabilizar la construcción de órganos a medida. Se han implantado en la columna vertebral de enfermos con dolor crónico finos tubos que contienen células que secretan analgésicos. Se están realizando ensayos clínicos con cartílago artificial obtenido mediante ingeniería de tejidos y se espera que de aquí a pocos años llegue al mercado.

En este informe especial se perfilan los éxitos actuales de este nuevo campo de investigación cosechados por los propios autores. En el horizonte se adivina un "mundo feliz" donde los humanos no mueran por falta de "piezas de recambio". No se soslayan los problemas éticos y técnicos con que se enfrenta la ingeniería de tejidos, cuya solución es un paso previo obligado.

—La Redacción



NEOFORMACION DE

Se han dado los primeros pasos hacia la creación de órganos semisintéticos que sirvan de recambio de los naturales

David J. Mooney y Antonios G. Mikos

Miles de personas de todas las edades ingresan cada día en hospitales, obligadas por el malfuncionamiento de algún órgano vital. Muchas morirán al faltar donaciones de trasplantes. Por referir un ejemplo, sólo en los Estados Unidos, durante el año 1997, de los 40.000 necesitados de trasplante de corazón, lo recibieron sólo 2300, según datos oficiales. También escasean hígados y riñones que podrían salvar vidas, como insuficiente es la piel para los quemados y otros cuyas heridas no sanan debidamente. A menudo es más fácil reparar el coche que al conductor; para el primero se dispone de piezas de recambio, un lujo que el ser humano no ha podido permitirse, hasta ahora.

Pero un nuevo planteamiento, fascinante, podría revolucionar el tratamiento de pacientes urgidos de estructuras vitales nuevas: la creación de tejidos u órganos artificiales, los llamados neoórganos. Un ingeniero de tejidos inyecta o deposita en una herida o un órgano que requiera regeneración una molécula, por ejemplo, un factor de crecimiento. Esta molécula moviliza las células del paciente hacia la herida e insta su transformación en un tipo celular concreto, que regenere el tejido. Más ambicioso es el trasplante de células, del propio paciente o de un donante, cultivadas de antemano e incorporadas en una urdimbre tridimensional de polímeros biodegradables, como los que se utilizan para hacer suturas resorbibles. La estructura entera, células y urdimbre, se trasplanta a la herida; aquí, las células se dividen y reorganizan para formar tejido nuevo. Al propio tiempo, se van desintegrando los polímeros artificiales, hasta que sólo queda formado un producto completamente natural, un neoórgano.

La creación de neoórganos ha surgido de la aplicación de los avances de los últimos decenios en nuestros conocimientos de biología fundamental a la reconstrucción de tejidos, igual que el progreso experimentado en ciencia de materiales permite proyectos de nuevo cuño en arquitectura.

En la televisión y en el cine aparecen relatos fantasiosos de formación de órganos, de creación de individuos incluso, a partir de un extraño cultivo celular alimentado por un poderoso nutriente. La ingeniería de los tejidos no llega a tanto. El futuro que nos espera se adivina tras lo ya conseguido, a saber, la aplicación médica de tejido de síntesis en hospitales de los países avanzados. En ese dominio revolucionario se incluyen piel, cartílago, hueso, ligamento y tendón artificiales. No parece disparatado pensar en órganos al alcance de todos, algún día.

Al menos en línea de principio, pueden producirse hígados, riñones, mamas o intestinos, órganos grandes y complejos dotados, cada uno, de tipos celulares distintos. No ocurre otra cosa en el vientre de la mujer embarazada, en cuyo seno un puñado de células indiferenciadas se desarrollan hasta formar un individuo complejo, constituido por múltiples órganos y tejidos, con propiedades y funciones muy dispares. El día en que se desentrañe el mecanismo en cuya virtud se forma el hígado o el pulmón, la ciencia se hallará capacitada para replicar el proceso.

Las células responden de manera predictible si se las expone a factores bioquímicos determinados. Para estimular el crecimiento de tejido nuevo, lo más directo consiste en dejar la herida o el órgano lesionados en contacto con factores que estimulen la curación o regeneración. La técnica se apoya en un par de

DAVID J. MOONEY y ANTONIOS G. MIKOS han colaborado a lo largo de ocho años en cuestiones relacionadas con el artículo. Mooney, docente en la Universidad de Michigan, ha estudiado la respuesta celular ante estímulos externos bioquímicos y mecánicos; diseña y sintetiza urdimbres poliméricas para su aplicación en ingeniería de tejidos. Mikos, profesor de la Universidad de Rice, se ha centrado en la síntesis, el procesamiento y la evaluación de nuevos biomateriales.

ORGANOS

observaciones clave realizadas en huesos y en vasos sanguíneos.

En 1965, Marshall R. Urist comprobó que, en los animales que habían recibido implantes de hueso pulverizado, se estimulaba la formación de nuevo tejido óseo. Tal observación motivó el aislamiento de las proteínas responsables de dicha función. Eran las proteínas morfogenéticas óseas (“bone morphogenetic proteins”, BMP). Se determinó la secuencia de ADN de los genes que las cifraban. Más tarde, varias compañías empezaban a producir BMP humanas recombinantes en cantidades industriales mediante inserción de dichos genes en líneas de células de mamífero.

Se están realizando ensayos clínicos para comprobar la capacidad de regeneración tisular que poseen estos promotores del crecimiento óseo. Y se está analizando su posible aplicación en la curación de fracturas óseas agudas causadas en accidentes o en el reforzamiento de la regeneración de tejido periodontal enfermo. En la fase de ensayo clínico terminada, BMP-7, fabricada por Creative BioMolecules, ha demostrado que ayuda a curar fracturas óseas severas. Se ha seguido la evolución de 122 pacientes cuyas fracturas de la pierna no se habían soldado, pasados nueve meses. Los resultados fueron parecidos en los pacientes cuya curación se estimuló con BPM-7 y en los que recibieron un injerto quirúrgico de hueso cultivado de otra parte de su cuerpo.

La ingeniería de neoórganos ha de hacer frente a un reto decisivo, la alimentación célula por célula. Los tejidos de un grosor superior a unos milímetros precisan vasos sanguíneos que crezcan en su interior y que permitan el aporte de nutrientes. Debemos a Judah Folkmann saber que cabe estimular a las células para que produzcan nuevos vasos sanguíneos. Folkmann descubrió tamaña posibilidad hace casi treinta años, mientras estudiaba cómo impedir la multiplicación de las células en los tumores malignos.

Folkmann observó que los tumores en crecimiento necesitaban formar sus propios



1. Aunque el cuerpo humano sea más que la suma de sus componentes, la sustitución de partes defectuosas debería prolongar y mejorar la vida.

vasos sanguíneos para recibir nutrientes. En 1972 propuso utilizar moléculas específicas para inhibir esa angiogénesis, al objeto de matar por inanición a los tumores. Este enfoque de la lucha contra el cáncer dio sus primeros frutos en 1998. Tras caer en la cuenta de que otras moléculas estimulaban también la angiogénesis, los investigadores han venido descubriendo nuevos factores, unos inhibidores y otros promotores.

Exito del que comienzan a sacar partido los ingenieros de tejidos. Han llegado a los anaqueles del comercio moléculas recombinantes que estimulan la angiogénesis. Por experimentación animal se ha comprobado que estas moléculas promueven el crecimiento de nuevos vasos que sortean las obstrucciones de la arteria coronaria, por ejemplo. Se preparan también ensayos a pequeña escala para someter a prueba este planteamiento en la terapia de patologías similares en humanos.

Antes de que los fármacos que estimulan la formación de tejidos y órganos alcancen un carácter rutinario, habrá que vencer algunos obstáculos. De momento sólo se han determinado los factores responsables del crecimiento de los huesos y de los vasos sanguíneos. Para regenerar el hígado u otros órganos, tendremos que identificar primero y producir luego con la máxima fiabilidad las moléculas específicas de su desarrollo.





2. Estructura sintética polimérica con forma de nariz (*izquierda*), sembrada de condrocitos; estas células, andando el tiempo, sustituyen el polímero por cartílago (*derecha*), hasta obtener un implante apropiado.

Además, queda mucho por avanzar en la administración de las sustancias que deben dirigir la regeneración de los órganos. ¿Qué concentración específica de moléculas se necesita para producir el efecto deseado? ¿Cuánto tiempo deben estar expuestas las células a un factor dado? ¿Hasta cuándo persiste la eficacia de los factores en el cuerpo? Se precisarán, sin duda, factores múltiples para la formación de órganos complejos; pero, ¿en qué momento exacto del desarrollo debe un factor sustituir a otro? El dominio de la técnica de administración controlada de fármacos —pensemos en los parches transdérmicos desarrollados por la industria farmacéutica— habrá de hacer más fácil la solución del problema.

En particular, puede recurrirse a polímeros inyectables para colocar las moléculas bioactivas en su punto de operación, con una mínima intervención quirúrgica. Michael J. Yaszemsky, Allan W. Yasko y Mikos (firmante de este artículo) trabajan en el desarrollo de nuevos polímeros biodegradables e inyectables para aplicaciones ortopédicas. Gracias a su maleabilidad, los polímeros colman irregularidades, se endurecen en diez o quince minutos y proporcionan a la región esquelética reconstruida propiedades mecánicas parecidas al hueso que sustituyen. Luego, en un intervalo de semanas a meses, los polímeros se degradan según una pauta controlada mientras que el hueso neoformado ocupa su lugar.

Hemos venido estudiando las posibilidades de regeneración ósea dirigida que ofrecen los hidrogeles biodegradables e inyectables en el tratamiento de afecciones dentales, como la unión precaria del diente y el hueso. Estos polímeros hidratados gelatinosos incorporan moléculas que modulan la función celular e inducen la formación ósea. Tejen una urdimbre sobre la que pueda crecer el hueso nuevo y minimizan la formación de tejido cicatrizal en la región regenerada.

Los grupos de Jeffrey F. Bonadio y Steven A. Goldstein avanzaron una variedad interesante de la administración más frecuente; combinan conceptos de terapia génica e ingeniería de tejidos. En vez de administrar directamente factores de crecimiento, insertan los genes que determinan la síntesis de esas proteínas. Se valen de un plásmido, una molécula de ADN circular en la que se insieren dichos genes. Las células incorporan el ADN y lo tratan como propio, convirtiéndose en fábricas en miniatura que producen los factores cifrados en el plásmido. El ADN insertado no se incorpora en el ADN celular, sino que flota libremente y termina por degradarse, con lo que termina la síntesis. La inserción de plásmidos ha favorecido la regeneración ósea en animales, pero habrá que ahondar más todavía en la duración de sus efectos.

David J. Mooney, junto con Lonnie D. Shea y nuestros colaboradores de Michigan han observado en animales que el engarce de polímeros biodegradables tridimensionales con plásmidos libera ADN durante largos períodos; al propio tiempo, los polímeros sirven de urdimbre para el nuevo tejido en formación. El ADN se abre camino en las células adyacentes conforme éstas van penetrando en la urdimbre. Las células expresarán entonces las proteínas deseadas. A través de esta técnica se gobierna con mayor precisión la formación del tejido. Quizá llegue el día en que los médicos regulen la dosis y el momento de producción de la molécula por las células que incorporan el ADN, activando múltiples genes a su debido tiempo para promover la formación de tejidos en diferentes fases.

Ni que decir tiene que la estimulación del desarrollo de tejidos y órganos, vía factores

de crecimiento, constituye un espectacular paso al frente. Pero palidece cuando se le compara con la meta del ingeniero de tejidos: la creación *ex novo* de neoórganos enteros. La idea de "recambios prefabricados" empieza a adquirir forma en el buscado trasplante directo de células en el cuerpo donde deban luego transformarse en componente específico. La mejor manera de producir órganos y tejidos hay que fiarla todavía en la sabiduría bioquímica del organismo. Se transfieren las células apropiadas, en una matriz tridimensional, hasta el lugar deseado; el crecimiento se produce dentro de la persona o del organismo, no en un medio externo y artificial. Se sigue este método ya en pacientes con lesiones cutáneas o alteraciones en cartílagos. Establecieron sus bases Ioannis V. Yannas, Eugene Bell, Robert S. Langer, Joseph P. Vacanti y otros, en los años setenta y ochenta.

El procedimiento habitual exige la multiplicación de las células en cultivo. De éstas se siembra una matriz de polímeros sintéticos o de colágeno (proteína ésta que forma la urdimbre de sostén natural de la mayoría de los tejidos). Amén de aportar células, la matriz crea y mantiene un espacio para la formación del tejido; guía, también, su desarrollo estructural. Cuando se conozcan de forma completa los mecanismos que gobiernan el desarrollo de un órgano o tejido, podrán fabricarse a partir de una pequeña muestra inicial de células. (El conocimiento suficiente de las vías de desarrollo debería permitir trasladar al laboratorio los proceso del organismo; nos hallaríamos así ante órganos prefabricados genuinos. El cirujano podría implantarlos inmediatamente en caso de urgencia —una situación de sumo interés si tenemos en cuenta que el fallo de una víscera puede llevar a la muerte fulminante—, sin esperar semanas o meses a que el nuevo órgano crezca en el laboratorio, ni recurrir a factores de crecimiento que induzcan el desarrollo de los tejidos en el interior del paciente.)

Por lo que respecta a la piel, el proyecto se ha hecho ya realidad. La norteamericana administración de alimentos y medicamentos (FDA) ha aprobado un producto de piel viva, y otros esperan turno. Existe una apremiante necesidad de piel. Se cuentan por millones los que sufren úlceras diabéticas, particularmente difíciles de sanar. A muchos otros se les extirpa piel durante la terapia de cáncer de piel, por no hablar de los injertos en quemados.

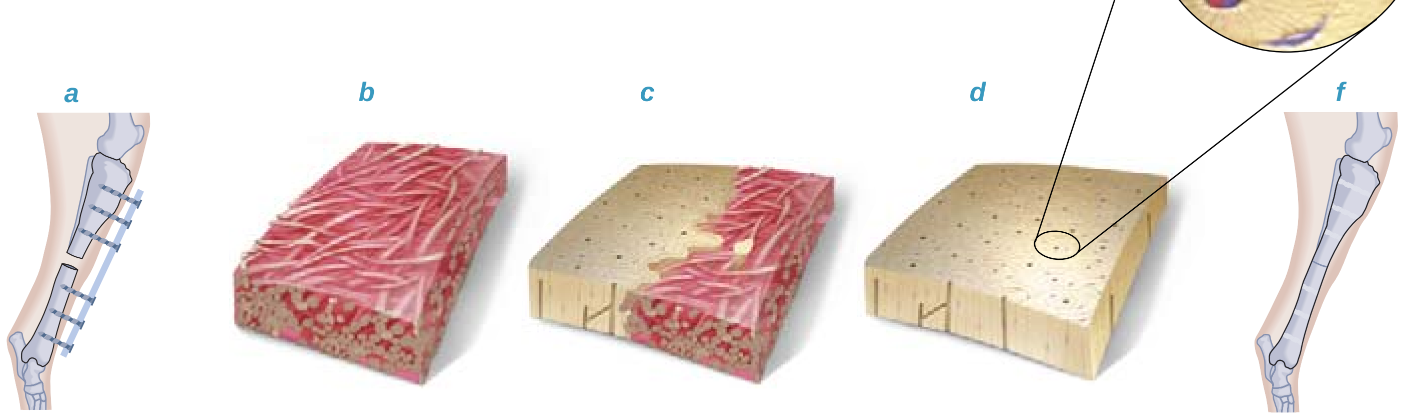
Otro tejido cuyo uso se difundirá en humanos será el cartílago, en intervenciones ortopédicas, craneofaciales y urológicas. El cartílago disponible hoy es insuficiente para el número de operaciones anuales destinadas a reparar articulaciones dañadas y para la cirugía de reconstrucción de cara y cabeza. El cartílago, sobrio en el requerimiento de nutrientes, no precisa de la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que facilita su empleo directo en ingeniería de tejidos.



3. Oreja cartilaginosa que espera su encarnación útil como recambio en un cuerpo humano. Un molde de polímero con forma de oreja ha permitido a los investigadores fabricar esta estructura "bioartificial".

Genzyme Tissue Repair, de Cambridge, ha recibido la aprobación de la FDA para el desarrollo de tejidos derivados de células del propio paciente cuando se trata de reparar lesiones traumáticas del cartílago de la rodilla. El procedimiento abarca el cultivo de células, extraídas del paciente y a poder ser de la misma rodilla lesionada, y su posterior implante en la lesión. En función del paciente y de la extensión del defecto, la regeneración completa tarda de 12 a 18 meses. En estudios en animales, Charles A. Vacanti, Joseph Vacanti, Langer y colaboradores han comprobado la posibilidad real de cultivar cartílago para su ulterior desarrollo adoptando formas reconocibles de orejas, narices y otras.

La relativa facilidad de cultivo y crecimiento del cartílago ha permitido a Anthony J. Atala una aproximación nueva al tratamiento de ciertas alteraciones urológicas, como la incontinencia. La empresa Reprogenesis financia la investigación de Atala, que estudia la posibilidad



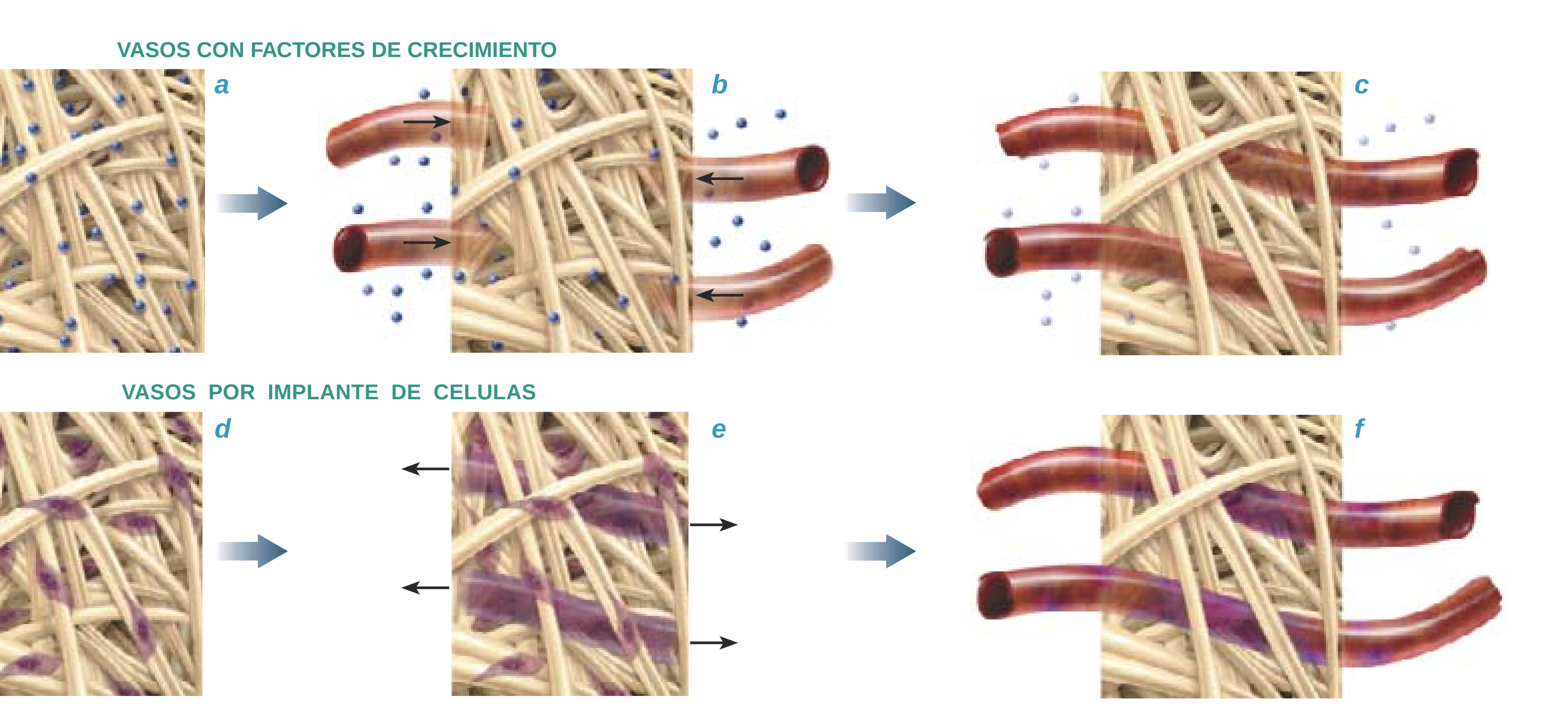
4. Hueso nuevo que crece para llenar el espacio entre dos segmentos óseos. Un hueso de una extremidad de un perro al que falta una sección se mantiene en posición mediante tornillos (*a*). Una urdimbre polimérica cebada con proteínas promotoras del crecimiento óseo (*b*) se inserta en el hueco. La urdimbre, infiltrada lentamente por hueso nuevo (*c*), termina enteramente sustituida (*d*). Las células (*e*) mantienen su propio aporte sanguíneo (*vasos rojos y azules*). El hueso ha sanado (*f*).

de extraer células cartilaginosas del paciente, dejar que se multipliquen en el laboratorio y utilizarlas para añadir masa a la uretra o los uréteres y así mejorar la incontinencia urinaria en adultos y el reflujo vesical en niños. Estas enfermedades están causadas a menudo por una falta de tono muscular que permite que la orina fluya de forma inesperada hacia adelante en adultos o hacia atrás en el síndrome infantil. A quienes padecen incontinencia severa o reflujo vesical se les somete a procedimientos varios, incluida una intervención quirúrgica delicada. Los adultos reciben a veces colágeno, que proporciona la misma masa que el implante de cartílago; pero termina por degradarse. La nueva solución conlleva sólo un mínimo de cirugía invasiva para la instalación de las células y el crecimiento de nuevo tejido.

Walter D. Holder Jr., Craig R. Halberstadt y Mooney han empezado a aplicar los principios generales de la ingeniería de tejidos a una cuestión médica del máximo interés entre la población femenina. Nos referimos al empeño puesto en la fabricación de nuevo tejido mamario, extraído de piernas y nalgas, que sustituya al extirpado mediante mastectomía o tumorectomía. Se procede a una biopsia de tejido de la paciente; de ésta se aíslan células, para que crezcan y se multipliquen fuera del cuerpo. Más tarde, estas células de la paciente podrían reimplantarse mediante una matriz de polímeros biodegradables. En el organismo, el crecimiento de las células y la degradación de la matriz conducirían a un tejido completamente nuevo y natural. De este proceso sólo resultaría una masa de tejido blando, no el complejo sistema de tipos celulares que encontramos en una mama verdadera, pero podría proporcionar una alternativa a las actuales prótesis o implantes de mama.

Al éxito obtenido con enfermedades humanas en modelos animales se debe el optimismo que se respira en el dominio de neoórganos con uno o varios tipos celulares. Mikos ha demostrado la posibilidad del desarrollo de tejido óseo nuevo, sobre polímeros biodegradables, a partir de trasplantes de células de la médula ósea. El trasplante de células al propio lugar de deficiencia esquelética posibilita la síntesis celular *in situ* de los factores requeridos y, con ello, abre la puerta a una vía inédita de administración de fármacos promotores del crecimiento.

En cualquier sistema, el tamaño plantea sus propias exigencias. Los tejidos de un tamaño sustancial dado precisan aporte de sangre. Para satisfacer esa demanda, habrá que trasplantar los tipos celulares apropiados, junto con sustancias que estimulen la angiogénesis; así, enriqueciendo el polímero de la urdimbre con sustancias promotoras del crecimiento de



5. La vascularización de un tejido nuevo puede ocurrir de dos maneras. Se puede inducir la infiltración por vasos de los tejidos vecinos del tejido que se pretende revascularizar, mediante siembra de factores de crecimiento (*puntos azules*) en la urdimbre polimérica del implante (*a*). Estos factores se difunden por el medio local y estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos en el interior del polímero (*b*). Las células en crecimiento de ambos extremos se unen para formar un vaso continuo (*c*). Los vasos también pueden crecer dentro de la estructura polimérica si ésta se siembra (*d*) con células endoteliales (*púrpura*). Las células proliferan dentro del polímero y alcanzan el tejido natural (*e*). Estos nuevos vasos se unen a los existentes (*rojo*) para formar un vaso continuo (*f*).

los vasos. Otros autores, nosotros entre ellos, nos inclinamos por la creación de una red de vasos sanguíneos en el órgano formado antes de su trasplante, mediante la incorporación de células que se transformen en vasos sanguíneos dentro de la matriz polimérica. Bastaría luego con conectarlos a los vasos sanguíneos próximos al tejido para la llegada de la circulación.

En colaboración con Peter J. Polverini, Mooney ha demostrado que las células de los vasos sanguíneos trasplantados establecen tales conexiones y que los nuevos vasos están formados por células implantadas y del propio huésped. La técnica podría resultar un fracaso si el tejido se trasplantara a una región donde los vasos sanguíneos hubieran sufrido la agresión de una terapia anticancerosa o un traumatismo. Si así ocurriera, convendría promover el desarrollo del tejido en otro lugar, donde los vasos se formaran mejor en el interior de la nueva estructura. Mikos aplica este enfoque con Michael J. Miller para la fabricación de hueso vascularizado en cirugía de reconstrucción. Por indicar un ejemplo: en el tratamiento de un paciente con cáncer de la cavidad oral que haya recibido radioterapia en la región de la boca que haya comprometido el aporte de sangre a la mandíbula, podría desarrollarse nueva mandíbula, conectada a un hueso de la cadera bien vascularizado.

Algunos biomateriales, como el colágeno, están disponibles en la naturaleza o pueden adaptarse desde otros usos biomédicos. Nosotros nos contamos entre quienes preparan nuevos materiales poliméricos biodegradables. En su especificidad, podrían determinar el tamaño y la forma del tejido fabricado, así como controlar la función de las células en contacto con el material y degradarse a un ritmo que optimice la generación de tejido.

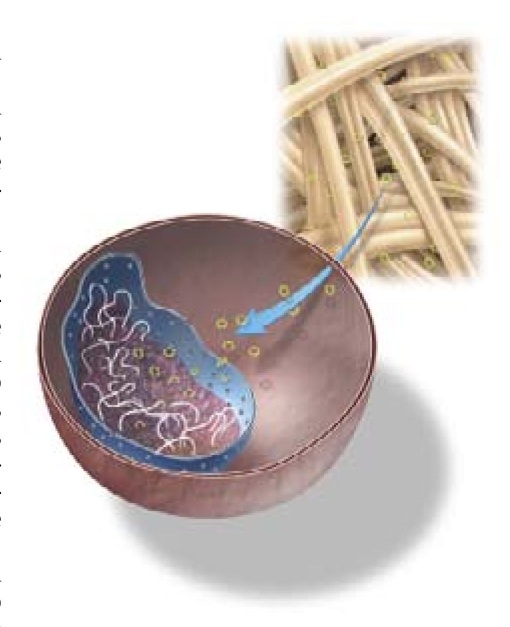
La piel, el hueso y el cartílago son tejidos estructurales. Con toda probabilidad recogerán la primera cosecha de éxitos, gracias a su relativa sencillez. El horizonte de la ingeniería de tejidos seguirá cifrado en la elaboración de órganos internos. Al hígado corresponde realizar múltiples reacciones químicas que son necesarias para la vida; por insuficiencia hepática mueren decenas de miles de personas cada año. Desde el mítico Prometeo se sabe de una capacidad exclusiva del hígado, la de regeneración parcial tras una lesión; los ingenieros de tejidos se esfuerzan por extraerle partido a esa propiedad de las células hepáticas.

Joseph Vacanti, Achiles A. Demetriou y otros investigadores han demostrado la posibilidad de crear nuevos tejidos parecidos al hígado en animales, a partir de hepatocitos trasplantados. Nosotros hemos desarrollado biomateriales donde progresen tejidos parecidos al hígado y hemos comprobado que la administración de fármacos a estas células hepáticas trasplantadas potencia su crecimiento. Los nuevos tejidos que medran en estos estudios sirven para reemplazar alguna que otra operación química del hígado en animales, pero no se ha conseguido replicar la función completa del órgano.

H. David Humes y Atala trabajan con células renales para fabricar neoórganos que adquieran la capacidad filtradora del riñón. Por su parte, los estudios en animales del grupo de Joseph Vacanti nos han enseñado que el intestino puede crecer, dentro de la cavidad abdominal, para luego anexionarse al tejido intestinal existente. Aplicados a humanos, tales neointestinos podrían ser de ayuda para pacientes con síndrome del intestino corto, una enfermedad de origen congénito o traumático. Quienes sufren esa patología ven afectado su desarrollo físico general por un aporte insuficiente de nutrientes secundario a los problemas digestivos. No hay más tratamiento que el trasplante intestinal; pero escasean el número de donantes. Apoyado en esa misma técnica, Atala acaba de demostrar en animales la formación de una vejiga completa, capaz de sustituir a la congénita.

Ni siquiera el corazón escapa al tesón de los expertos en regeneración. Un grupo liderado por Michel V. Sefton ha iniciado un ambicioso proyecto para fabricar corazones nuevos que libre de la muerte, por insuficiencia cardíaca, a muchas personas. Se tardará de diez a veinte años en aprender a fabricar un corazón completo. Antes, sin embargo, podremos disponer de tejidos como el que forma las válvulas cardíacas y los vasos sanguíneos. Advanced Tissue Sciences y Organogenesis son empresas que se han embarcado en la búsqueda de procedimientos comerciales para su fabricación.

¿Qué nos deparará el futuro? Si se nos dice que la medicina contará, de aquí a cinco años, con extractos de piel funcional lo consideraremos razonable. Nos mostraremos escépticos si se nos dice eso mismo de hígados implantables funcionales. Pero tal vez sea posible si se amplía el plazo a unos treinta años.



6. Los plásmidos, meros aros de ADN (*amarillo*), arriban desde la urdimbre polimérica hasta las células vecinas del organismo; aquí dirigen la síntesis de las proteínas deseadas. La inyección directa de las proteínas sería menos eficaz, pues éstas se degradan mucho más rápido que los plásmidos. Para quienes piensan en recurrir a promotores del crecimiento en la ingeniería de tejidos, los plásmidos son más fiables que las proteínas por ellos cifradas.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

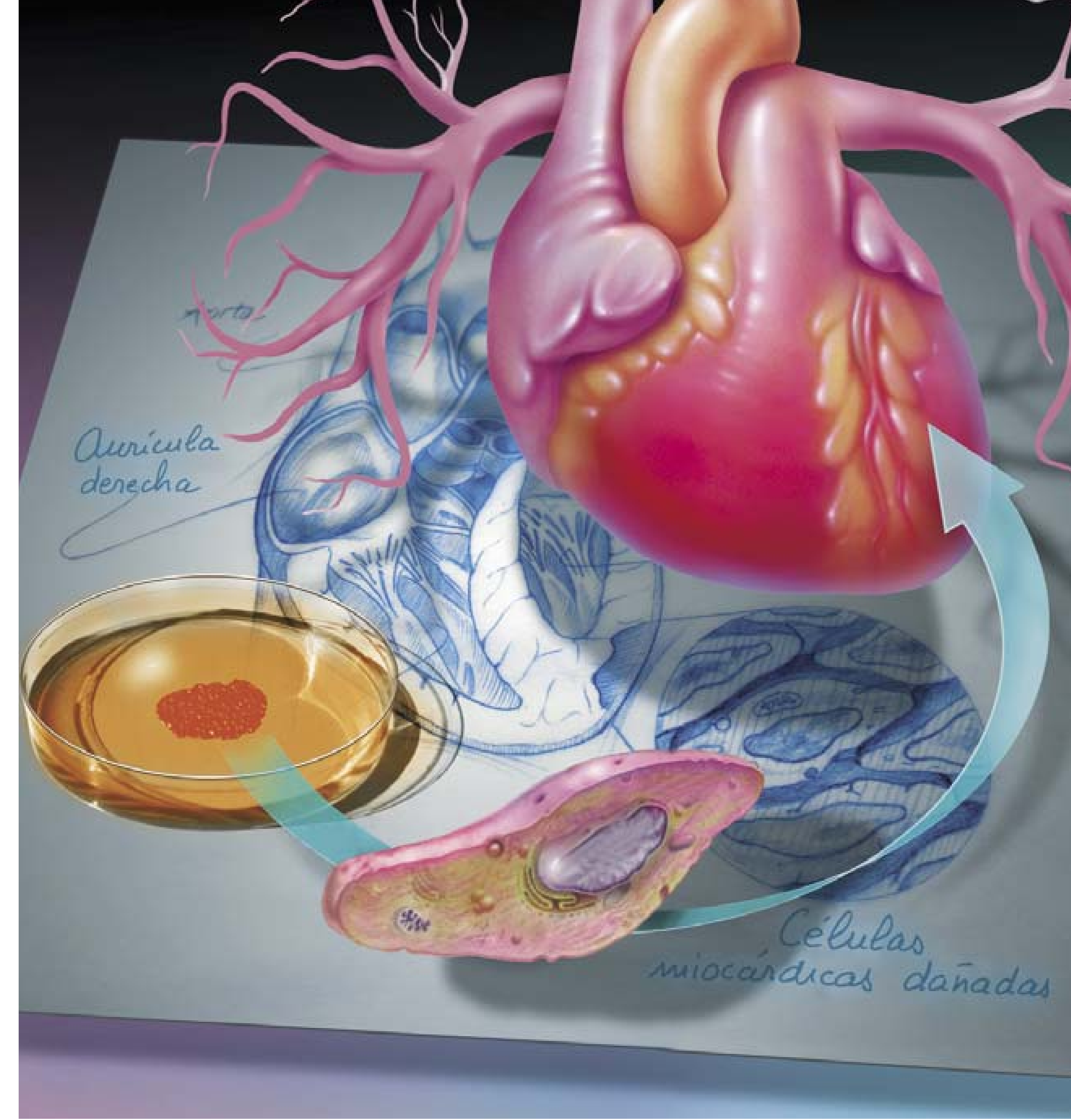
TISSUE ENGINEERING AND THE HUMAN BODY SHOP: DESIGNING "BIOARTIFICIAL ORGANS". Carol Ezzell en *Journal of NIH Research*, vol. 7, n.º 7, páginas 49-53; julio de 1995.

PRINCIPLES OF TISSUE ENGINEERING. Dirigido por R. P. Lanza, R. Langer y W. L. Chick. R. G. Landes, 1997.

FRONTIERS IN TISSUE ENGINEERING. Dirigido por Charles W. Patrick, Jr., Antonios G. Mikos y Larry V. McIntire. Pergamon Press, 1998.

CELULAS MADRE

Aisladas por fin estas células capaces de dar origen a cualquier estirpe, se confía en ellas para reparar tejidos lesionados



1. Las células de cultivo derivadas de embriones humanos en un estadio temprano del desarrollo podrían destinarse a la fabricación de tejido de recambio en órganos afectados; por ejemplo, el corazón.

EMBRIONARIAS en MEDICINA

Roger A. Pedersen

Imaginemos que un amigo ha sufrido un grave ataque al corazón mientras hacía senderismo en un remoto parque nacional. Para cuando llega al hospital sólo una tercera parte de su corazón sigue en funcionamiento. Parece improbable que pueda reanudar su ritmo de vida anterior. Amante pertinaz de la aventura, se ofrece como voluntario para un tratamiento experimental. Le extraen una muestra de células cutáneas; vacían luego su material genético, que inyectan en huevos humanos donados, a los que se les han extirpado los cromosomas. Estos huevos manipulados se incuban durante una semana en el laboratorio hasta formar embriones en un estadio precoz del desarrollo. Los embriones poseen células que se pueden cultivar para producir células madre embrionarias (totipotentes), a partir de las cuales se pueden fabricar células del músculo cardíaco o cualquier otra línea celular.

El equipo médico prepara un cultivo de células madre embrionarias. Le procura las condiciones necesarias para que se desarrollen en células cardíacas. Estas células, genéticamente idénticas a las de nuestro amigo, pueden trasplantarse a su corazón sin desencadenar reacciones de rechazo inmunitario. Las células podrán crecer y sustituir a las dañadas en el ataque al corazón, devolviendo a la bomba salud y fuerza.

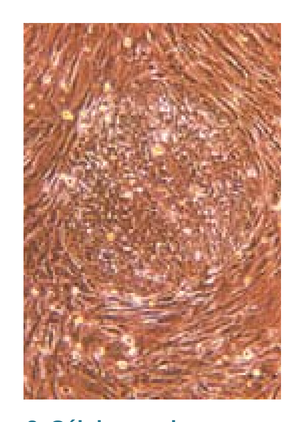
La anécdota, mera fantasía, no dista de la realidad cuanto pudiera parecer. Se conocen ya varios tipos de células madre. No están especializadas en funciones propias de ningún órgano, sea el corazón, el hígado o el cerebro. Pero cuando las células madre se dividen, parte de la progenie resultante "se diferencia", es decir, sufre cambios que inducen su maduración en células de un tipo determinado. El resto de la descendencia permanece siendo células madre. Así, las células madre intestinales regeneran sin cesar la superficie del intestino, las células madre cutáneas fabrican piel y las células madre hematopoyéticas dan lugar a la serie de células que encontramos en la sangre. Las células madre capacitan a nuestro cuerpo para reparar el desgaste y las lesiones diarias.

Pero bastante más extraordinarias son las células madre embrionarias. De ellas puede dimanar cualquier tipo celular del organismo. Hasta 1998 no pudieron cultivarse las embrionarias humanas. En febrero, James A. Thomson, de la Universidad de Wisconsin, identificó los primeros candidatos al descubrir que ciertas células humanas en cultivo se parecían a las totipotentes embrionarias que había obtenido tiempo atrás de embrión de mono *rhesus*. A miles de kilómetros, en Baltimore, en la Universidad Johns Hopkins John D. Gearhart aislaba células parecidas en un cultivo de fragmentos de ovarios y testes fetales humanos. En California, se realizaban investigaciones similares en Geron Corporation de Menlo Park y en mi laboratorio de la Universidad de San Francisco.

Thomson aprovechó su experiencia previa con células madre embrionarias de monos *rhesus* y tities, que son primates, igual que nosotros. En los meses siguientes, lideró el trabajo de los demás grupos en la difícil tarea de inducir el crecimiento en cultivo de las frágiles células humanas y confirmó que se trataba en verdad de células madre embrionarias.

En las informaciones publicadas en el número del 6 de noviembre de 1998 de *Science*, Thomson demostraba que las células humanas formaban una amplia variedad de tejidos reconocibles cuando se las trasplantaba bajo la piel de ratones. Ante un inquisitivo subcomité del Senado estadounidense, Thomson expuso que las células daban lugar al epitelio intestinal, cartílago, hueso, músculo y epitelio neural (tejido precursor del sistema nervioso), entre otros tejidos. Aún más, estaban representados derivados de las tres hojas fundamentales de un embrión de mamífero. Algunos tejidos derivan de la capa más externa (ectodermo), otros de las capas media o interna (mesodermo, endodermo). Esta variedad prueba la flexibilidad del desarrollo de las células. Los resultados alentaron las esperanzas de que la investigación en totipotentes embrionarias condujera al desarrollo de técnicas productoras de células para su aplicación terapéutica, no sólo en los ataques al corazón, sino también en cualquier situación de daño en los tejidos.

Si fuera posible controlar la diferenciación de células madre embrionarias humanas en cultivo, las células resultantes podrían servir para reparar lesiones causadas por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Parkinson, diabetes y otras. Estas células podrían revestir máximo interés en el tratamiento de las enfermedades del corazón y de los islotes del páncreas, que, por conservar pocas células madre en el adulto,



2. Células madre embrionarias que medran en un medio de cultivo (*masa central*), rodeadas por una capa de células de ratón que les sirven de nodrizas (*alrededor*).



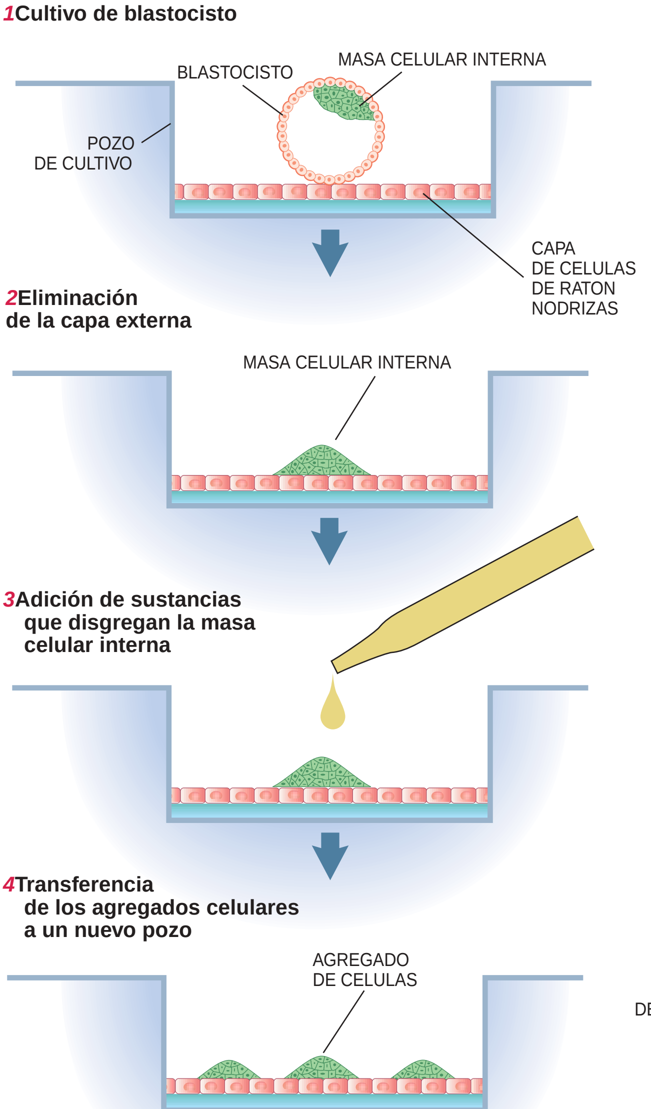
3. El procedimiento para generar células madre embrionarias (*pasos 1-5*) se inicia con el cultivo de un embrión en estadio de blastocisto, fase precoz del desarrollo. Se ha abierto el que se muestra en la micrografía (*izquierda*), para mostrar la masa celular interna. Las células derivadas de las células madre embrionarias en un futuro podrían administrarse a pacientes (*6 y 7*).

si alguna, no pueden renovarse de un modo natural. Parece ahora que llegará el momento en que se sabrá manipular células madre que han adquirido ya un estado de diferenciación parcial con el fin de reorientar el curso de su desarrollo.

Pero antes habrá que conocer mucho mejor los mecanismos de inducción en cuya virtud las totipotentes embrionarias maduran en los tejidos deseados. Buena parte de lo sabido se ha aprendido estudiando células madre de ratón, las primeras caracterizadas.

Se obtuvieron en 1981 a partir de embriones de ratón, que se encontraban en un estadio de desarrollo precoz: constaban de cien células. En esa fase, los embriones dibujan una bola hueca y delgada de células. El blastocisto, así se llama, presenta un engrosamiento interior de la pared, la masa celular interna. En el útero, del blastocisto derivaría el feto y sus membranas, entre ellas el amnios.

Pero si se cultivan blastocistos en una placa de Petri, la capa externa de células se desploma con rapidez y las células indiferenciadas de la masa celular interna crean agregados; puestos éstos en cultivo, originan células madre embrionarias, que, a su vez, crecen y se dividen permaneciendo durante largo tiempo en un estado indiferenciado. Cuando se inyectan de nuevo en un blastocisto de ratón, responden a las señales fisiológicas; las células maduras derivadas de estas células madre aparecen en todos los tejidos embrionarios. De ahí que las células madre embrionarias se denominen totipotentes, porque podrían formar cualquier tejido, salvo placenta. Las células madre embrionarias tienen mucho en común con las células de la masa celular interna, fuente de todas las células del organismo. Pero no son idénticas: en cultivo se producen cambios sutiles que limitan ligeramente su potencial.



A medida que se fue experimentando con distintas condiciones de cultivo, se observaba que, si no se suministraba factor inhibidor de la leucemia, una sustancia biológica decisiva, las células iniciaban la diferenciación de forma impredecible. Con todo, el repertorio de tipos celulares que aparecía era harto más restringido que el observado cuando se inyectaban las células en un blastocisto, por la presumible razón de que el embrión tiene sustancias biológicas cruciales que faltan en el medio de cultivo. ¿Podrían crearse condiciones artificiales que remedaran las embrionarias?

Tales manipulaciones son posibles. El grupo encabezado por Gerard Bain y David I. Gottlieb ha demostrado que, si se tratan células madre embrionarias de ratón con ácido retinoico, derivado de la vitamina A, se aviva la producción de neuronas. Tan simple sustancia ejerce, por lo que parece, un potente efecto sobre la célula mediante la activación de un grupo de genes que sólo las neuronas usan, y mediante la inhibición de otros genes expresados en células que llegan a la diferencian por camino distinto.

Mi colega Mari Firpo y su grupo obtuvieron un éxito similar partiendo de células sanguíneas. Descubrieron la acción de factores específicos del desarrollo, que consistía en inducir a células derivadas de totipotentes embrionarias hacia la producción de la serie entera de células que componen la sangre.

Las células madre embrionarias podrían incluso generar algunos tejidos útiles sin mediar tratamiento especial alguno. No acabo de sorprenderme cada vez que, al mirar al microscopio los cultivos derivados de células madre embrionarias, observo agregados con diferenciación espontánea que laten con el ritmo de un corazón. Los investigadores podrían dejar que ocurrieran tales transformaciones y limitarse luego a seleccionar y cultivar el tipo celular que se precise.

A eso se ha ceñido el equipo de Loren J. Field. Con un método simple y elegante han enriquecido cultivos de células musculares del corazón, cardiomiocitos, de diferenciación espontánea, hasta alcanzar un grado de pureza superior al 99 por ciento.

Para conseguirlo, insertaron, en células madre embrionarias de ratón, un gen de resistencia antibiótica que se había modificado para que se expresara sólo en los cardiomiocitos. Tras permitir la diferenciación de las células y exponerlas a una cantidad de antibiótico suficiente para acabar con las células que no portaran el gen de resistencia, el equipo de Field obtuvo cardiomiocitos puros. Cuando se trasplantó las células al corazón de ratones adultos, los cardiomiocitos se integraron y fueron viables durante siete semanas, el período más largo que analizaron los investigadores.

En una línea similar, el grupo de Terrence Deacon trasplantó células madre embrionarias en cierta región del cerebro de ratones adultos. Observaron que muchas de las células injertadas

Etica y células embrionarias

El potencial de los recientes descubrimientos en torno a las células madre embrionarias sólo se podrá llevar a la práctica en su plenitud si recibe el respaldo de la sociedad. Muchas personas consideran que un embrión humano que crezca en un laboratorio, desde los estadios iniciales (de la fecundación a la fase de blastocisto con cien células) merece una consideración moral especial porque está capacitado para desarrollar un ser humano si se le devolviera al útero para la gestación. En 1994, un grupo de expertos en ética e investigadores se congregaron para abordar el tema, a instancias del norteamericano Instituto Nacional de la Salud. Resolvieron que parte de la investigación en embriones, así la obtención y análisis de células madre embrionarias humanas, estaba éticamente justificada y podía recibir financiación federal.

Pese a ello, el Congreso no ha autorizado todavía financiación pública para la investigación en embriones humanos. (El trabajo de James A. Thomson y John D. Gearhart, así como el mío propio, han sido sufragados por laboratorios.) En Gran Bretaña, ese tipo de investigación goza del apoyo gubernamental. En Alemania, sin embargo, se mantiene lo contrario.



Embrión humano de cinco días

Me sumo al criterio de quienes sostienen que la investigación de laboratorio sobre embriones humanos constituye una actividad científica legítima, por las expectativas que abre en medicina. Hay que contar con el consentimiento informado de los donantes de cualquier material humano que se utilice en investigación. En las clínicas para el tratamiento de la infertilidad se crean rutinariamente embriones que, si no se implantan en un útero, se destruyen a menos que se donen para la investigación.

El implante de embriones experimentales en un útero debe cumplir unos mínimos de ética y seguridad, porque con este acto se permite su desarrollo y transformación en seres humanos. Cualquier manipulación de un embrión que vaya a completar su desarrollo debe haberse demostrado segura y garantizar beneficios inequívocos para la persona resultante.

Es obvio que la clonación de seres humanos no reúne estos requisitos y dudo mucho de que jamás lo haga. Por ello lideré un *moratorium* voluntario sobre clonación humana.

El NIH ha anunciado que financiará la investigación en torno a líneas de células madre embrionarias detrayendo fondos de otras partidas. Así lo ha decidido tras considerar el potencial biológico de estas células. Las células madre embrionarias no son equivalentes a un embrión en su capacidad de desarrollo.

Para cultivar células madre en el tubo de ensayo, se empieza por quitar la capa externa de células del blastocisto originario. Estas células extraídas son indispensables para el desarrollo de la placenta, que nutre el fruto de la concepción y lo protege de reacciones de rechazo por el sistema inmunitario de la madre. Al eliminarlas, el investigador acaba con la posibilidad de que las restantes puedan desarrollarse en un útero. Las células madre embrionarias proporcionan una fuente de tejidos en diferenciación para uso médico que carecen del potencial de un embrión intacto.

—R.A.P.

ROGER A. PEDERSEN, docente de obstetricia y ginecología en la Universidad de California en San Francisco, ha dedicado los últimos treinta años al estudio de la embriología de mamíferos.

adoptaban la morfología característica de las neuronas. Algunas de estas células produjeron una enzima necesaria para la síntesis del neurotransmisor dopamina, y lo hicieron en la cuantía propia de las neuronas encargadas de la secreción de dopamina. Otras sintetizaron una sustancia que se atribuye a una clase de neuronas diferente. Y lo que resultaba todavía más sorprendente, estas células paranerviosas del injerto desarrollaron proyecciones parecidas a axones, largos ejes nerviosos de transmisión de señales. En el cerebro, algunas se introdujeron en el tejido vecino. No está resuelto si estas células, además de parecer normales, se desempeñan como tales. Tampoco está claro qué factores de crecimiento —si los hubo— estimularon en el trasplante la tarea formadora de neuronas; para sorpresa de todos, estas células paranerviosas se desarrollaron también en injertos adyacentes al riñón.

La técnica para establecer un cultivo de células madre embrionarias se torna más sugerente cuando se arranca de embriones de primates. En un cultivo, la capa celular externa del blastocisto de primate no se separa fácilmente; hay que eliminarla, para evitar la muerte a las células de la masa celular interna. Por lo aprendido con el ratón, estamos convencidos de que a medida que se gane experiencia con las células madre embrionarias humanas será posible inducir la producción de células sanguíneas, miocárdicas y nerviosas. También se podría disponer de otros tipos celulares, como las células de los islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes, fibroblastos de la piel para sanar quemaduras y heridas, condrocitos para regenerar la pérdida de cartílago en las artrosis y células endoteliales (formadoras de vasos sanguíneos) para restañar los vasos dañados por la aterosclerosis.

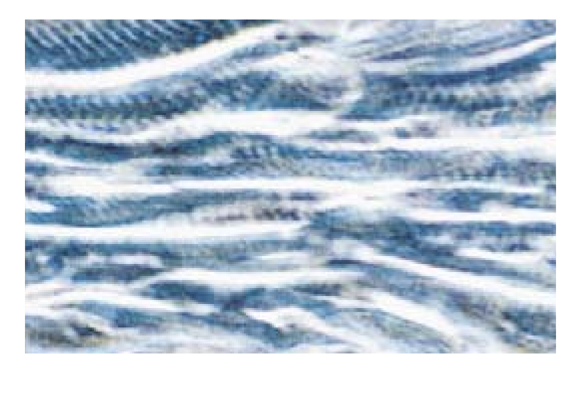
Para nuestro infortunio, las células madre embrionarias presentan también su lado obscuro. El amasijo de tipos celulares que forman cuando se inyectan en ratones adultos constituyen un teratoma, un tumor. Antes de incorporarlas en el repertorio terapéutico, habrá que dejar sentado que todas las células estén diferenciadas y no puedan, por ende, diseminarse indebidamente o desarrollar un tejido no deseado. Para proteger a los receptores, se procederá a una previa purificación rigurosa de las células.

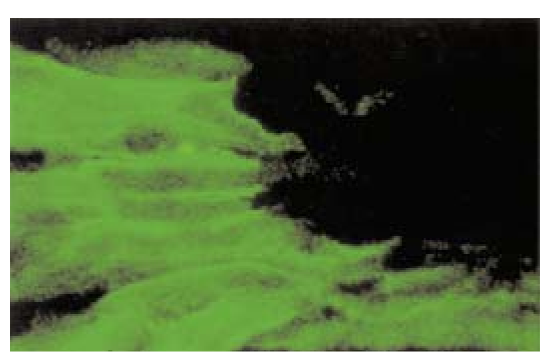
Hay fundadas esperanzas en las células obtenidas por Gearhart a partir de ovarios y testes en desarrollo. Se las llama embrionarias germinales porque derivan de células precursoras de espermatozoides y óvulos, células germinales. Gearhart ha demostrado la totipotencia de sus células. En la placa de Petri producen células propias de cada capa básica del embrión. Nada ha dicho Gearhart de lo que sucedería si sembrara sus células embrionarias germinales bajo la piel de ratones; por tanto, la información disponible sobre su capacidad generadora de tejidos es todavía menguada.

Todas las células diferenciadas de las que nos hemos ocupado hasta ahora podrían utilizarse en medicina como células aisladas o en suspensiones; no necesitan organizarse en tejidos de determinada estructura para ejercer su valiosa función en el organismo. Esta es, sin duda alguna, un buena noticia, habida cuenta de la complejidad de la formación de órganos, un proceso tridimensional. En la generación de un órgano acostumbran intervenir tejidos embrionarios procedentes de dos fuentes distintas. Los pulmones se tejen, por ejemplo, con células derivadas de la capa media del embrión que interaccionan con las del precursor embrionario del intestino, provenientes de la capa interna. Las células precursoras se ven impelidas a formar ramificaciones de las que resultarán los pulmones. No será tarea fácil desentrañar y remedar los mecanismos de que se valen las células totipotentes para así constituir órganos completos, mediante interacciones similares. Ello no ha desanimado a quienes laboran en la solución de estos problemas, difíciles donde los haya.

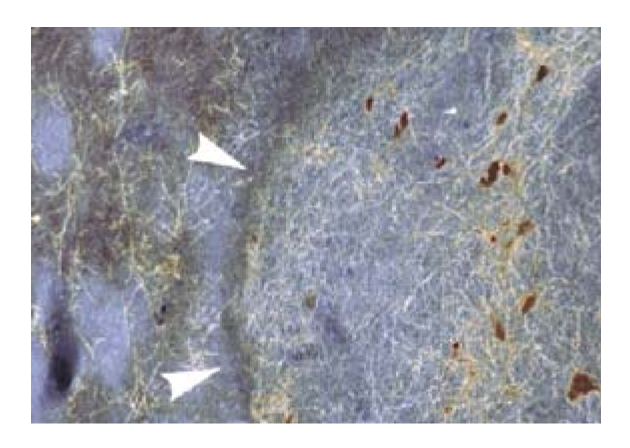
Otro desafío que se le plantea a la ciencia estriba en crear células que, una vez trasplantadas, no las considere foráneas el sistema inmunitario del receptor. En principio, se podrían alterar genéticamente células madre embrionarias humanas para que sirvieran de “donantes universales”, compatibles con cualquier receptor. También podrían prepararse células madre em-







4. La miosina, una proteína que se encuentra fundamentalmente en el músculo, se muestra aquí en rojo fluorescente en células derivadas de células madre embrionarias de ratón (*arriba*). Una vez trasplantadas en el corazón de un múrido, las células se mezclan con el miocardio (*derecha*). Las células donadas se pueden distinguir por su fluorescencia verde (*más a la derecha*).





5. Cuando se colocan en un cerebro de ratón (*fondo azul*), las células madre embrionarias de ratón forman células parecidas a las neuronas (*marrón y dorado en la fotografía de la izquierda*). Entre los signos que indican que realmente podría tratarse de neuronas se incluyen la existencia de proyecciones en el tejido vecino (*flechas*) y la producción de una enzima (*marrón en la fotografía de la derecha*) sintetizada por ciertas células nerviosas del cerebro.

brionarias genéticamente idénticas a las células del paciente.

La primera opción —creación de un tipo celular donante universal— requiere la manipulación de muchos genes en las células. Los cambios evitarían que las células presentasen en su superficie externa ciertas proteínas que las delatan como extrañas para el sistema inmunitario. La consecución de todas esas modificaciones sería complicada, porque se necesitaría que las células madre embrionarias crecieran en condiciones muy adversas; en particular, deberían superar tandas múltiples de selección con fármacos distintos.

La segunda opción, la obtención de células genéticamente idénticas a las de los tejidos del paciente, precisa la combinación de la técnica propia de las células madre embrionarias con un paso fundamental de la clonación. Mediante una micropipeta de diámetro diez veces menor que el de una cabello humano, se transferiría una célula somática (no reproductora) —o simplemente su núcleo, con todos sus genes— a un óvulo sin fecundar y del que se habrían extraído de antemano los cromosomas. Luego se activaría el óvulo mediante un estímulo eléctrico para que iniciara el desarrollo con la información genética de la célula transferida al donante.

Varios estudios sobre transferencia nuclear han utilizado células de animales adultos vivos como donantes de genes. Luego, las células modificadas se han implantado en el útero de un animal vivo. Estos experimentos dieron lugar a la oveja Dolly, a ratones y terneros. Para crear células para trasplante mediante esta combinación de métodos, el investigador utilizaría como donante una célula del paciente y cultivaría el embrión resultante sólo hasta que alcanzara el estadio de blastocisto. Después, emplearía el embrión para producir células madre embrionarias genéticamente indistinguibles de las células del paciente.

Las totipotentes embrionarias humanas podrían encontrar otras aplicaciones. Puesto que tales células podrían generar células humanas en cuantía casi ilimitada, deberían resultar de sumo interés en la búsqueda de proteínas humanas raras. Se necesita gran cantidad de células para obtener una proporción detectable de proteínas por lo común escasas. Por parecerse las células madre embrionarias a las células de embriones precoces, podrían servir para señalar fármacos que obstruyeran el desarrollo y provocaran defectos congénitos.

Estas células permiten, por último, un enfoque éticamente aceptable del estudio molecular y celular sobre fases iniciales del desarrollo humano. Las implicaciones morales asociadas a experimentos con embriones quedarían obviadas porque las células madre embrionarias carecen de la capacidad de formar un embrión por sí mismas.

La investigación en torno a estas células permitiría profundizar en la diferencia entre células embrionarias y otras y en la causa de su ordenación en tejidos y órganos, cuestiones que han desconcertado durante décadas a los embriólogos. Las lecciones aprendidas en ratones, ranas, peces y moscas de la fruta son aplicables al ser humano, pero la comprensión de estos procesos en nuestra propia especie nos reportará los mayores beneficios y la satisfacción más profunda.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

STUDIES OF IN VITRO DIFFERENTIATION WITH EMBRYONIC STEM CELLS. Roger A. Pedersen en *Reproduction, Fertility and Development*, vol. 6, n.º 5, págs. 543-552; 1994.

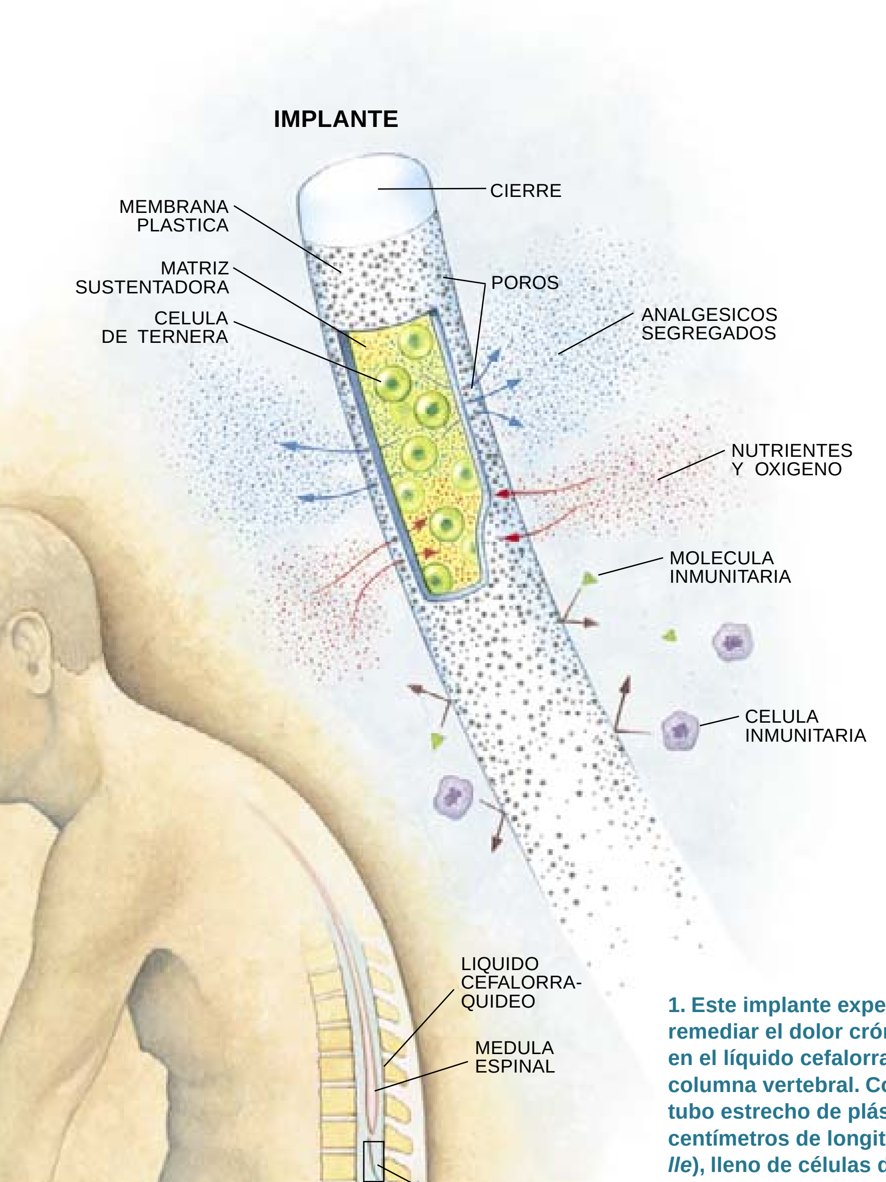
GENETICALLY SELECTED CARDIOMYOCYTES FROM DIFFERENTIATING EMBRYONIC STEM CELLS FORM STABLE INTRACARDYAC GRAFTS. Michael G. Klug y col. en *Journal of Clinical Investigation*, vol. 98, n.º 1, págs. 216-224; julio de 1996.

BLASTULA-STAGE STEM CELLS CAN DIFFERENCIATE INTO DOPAMINERGIC AND SEROTONINERGIC NEURONS AFTER TRANSPLANTATION. T. Deacon y col. en *Experimental Neurology*, vol. 149, págs. 28-41; enero 1998.

A COMMON PRECURSOR FROM PRIMITIVE ERYTHROPOIESIS AND DEFFINITIVE HAEMATOPOIESIS. M. Kennedy y col. en *Nature*, vol. 386, págs. 488-493; 3 de abril de 1998.

EMBRYONIC STEM CELLS LINES DERIVED FROM HUMAN BLASTOCYSTS. J. A. Thomson y col. en *Science*, vol. 282, págs. 1145-1147; 6 de noviembre de 1998.

IMPLANTES



1. Este implante experimental para remediar el dolor crónico se coloca en el líquido cefalorraquídeo de la columna vertebral. Consiste en un tubo estrecho de plástico de varios centímetros de longitud (*ver detalle*), lleno de células de ternera que segregan analgésicos naturales. En teoría, los analgésicos se difundirán por los poros del plástico y llegarán a las células nerviosas de la médula espinal; evitarán así la transmisión de las señales de dolor al cerebro. En sentido inverso, por los poros entrarán nutrientes y oxígeno, pero no franquearán el paso a los componentes inmunitarios que destruyen las células foráneas. El cable sirve para retirar el implante.

En 1994, cierto paciente que sufría un dolor intenso y persistente se convirtió en uno de los primeros voluntarios sometidos al ensayo de un método terapéutico radicalmente nuevo. Mientras yacía anestesiado, el cirujano adosó un tubito de plástico en la columna vertebral. El tubo, sellado, medía cinco centímetros de longitud y era fino como alambre de clip; contenía células de ternera secretoras de una mezcla de analgésicos.

Si las cosas no se torcían, las secreciones celulares rezumarían a través de los poros del tubo, para difundirse luego por la médula espinal. Entre tanto, los nutrientes y el oxígeno pasarían del líquido cefalorraquídeo a la cápsula, para alimentar a las células. El tubito impediría también la entrada de macromoléculas. Se evitaría así que las células y los anticuerpos del sistema inmunitario (de un tamaño notable ambos) establecieran contacto con las células bovinas y las destruyeran al reconocer su carácter foráneo.

A través de ese medio se buscaba aliviar el sufrimiento, lo que se conseguía al cortar el flujo de señales de dolor que transitaban de la médula a los centros cerebrales de detección. Pero el ensayo de 1994 fue de puro tanteo. Se diseñó para comprobar si las células implantadas sobrevivían y liberaban sus analgésicos durante meses. Lo lograron. Un éxito similar se repitió en otros pacientes y justificó la realización de una prueba más ambiciosa, ahora en marcha, para evaluar por vía directa el control del dolor.

Aquellos resultados comportaron, sin embargo, consecuencias de mayor alcance. Alimentaron el creciente optimismo, basado en exhaustivos experimentos con animales, respecto del uso de combinaciones de células vivas y membranas sintéticas protectoras para corregir un amplio abanico de patologías.

Cinco años después, el revuelo que ha producido esta estrategia —conocida asimismo por tratamiento con células encapsuladas, terapia biohíbrida o inmunoaislamiento— parece justificado. Como en el caso del implante analgésico, un sistema de soporte hepático biohíbrido ha alcanzado la fase de ensayo controlado en humanos, en el que toman parte numerosos pacientes y diversos hospitales.

CELULARES

Un nuevo enfoque terapéutico combina células vivas con membranas plásticas que las protegen del ataque inmunitario

Michael J. Lysaght y Patrick Aebischer

Pruebas de carácter restringido en humanos y estudios en mamíferos de cierto porte han de dilucidar la eficacia de terapias de inmunoaislamiento en casos de hemofilia, anemia, retraso del crecimiento y trastornos neurodegenerativos (enfermedades de Parkinson y de Huntington). En roedores se han iniciado los ensayos de la terapia de la degeneración macular, una causa frecuente de ceguera, y otros tipos de enfermedades oculares.

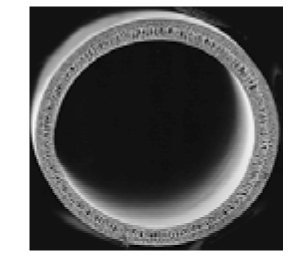
Las aplicaciones en boga implican la implantación de células encapsuladas en el sitio escogido del organismo. Algunas —el tratamiento del hígado, por ejemplo— precisan el concurso de dispositivos externos que recuerdan los aparatos de diálisis.

Porque supera limitaciones importantes de los implantes de células libres, la terapia de inmunoaislamiento despierta especial atracción. Lo mismo que las libres, las células encapsuladas en membranas se hacen cargo de funciones cruciales que correspondían a las lesionadas o perdidas, pueden suministrar analgésicos y otros elementos "extra" e incluso facilitar la terapia génica, segregando las proteínas codificadas por los genes que los expertos hayan introducido en las células. Por el contrario, las células libres están expuestas a la celada del sistema inmunitario, salvo que procedan de los mismos sujetos o de sus gemelos. De ahí que los pacientes suelan necesitar fármacos inmunosupresores. El bloqueo mecánico contra los ataques inmunitarios, que se consigue a través de la encapsulación de las células insertas dentro de membranas plásticas, haría superfluo este tipo de medicinas, que predisponen a las infecciones, cáncer (linfomas) y disfunción renal.

MICHAEL J. LYSAGHT y PATRICK AEBISCHER colaboran desde hace tiempo en el desarrollo de órganos biohíbridos. Lysaght, ingeniero experto en membranas sintéticas para aplicaciones médicas, enseña en la Universidad de Brown. Aebischer, neurólogo, se ocupa del desarrollo de aplicaciones terapéuticas de la medicina molecular. Dirige el centro de terapia génica adscrito a la facultad de medicina de la Universidad de Lausanna.

La protección inmunitaria conseguida con las membranas plásticas debería también permitir el trasplante celular de animal a hombre. Las células animales sin encapasular no son una opción viable porque los fármacos inmunosupresores no evitan por completo el rechazo de los xenotrasplantes (implantes procedentes de otras especies). El recurso a células animales paliaría la escasez de donaciones de tejidos. Por último, las células implantadas dentro de un envase plástico pueden retirarse si fuera preciso, tarea harto difícil con las células libres.

El empeño puesto ahora para encapsular células para usos médicos no se entiende sin el trabajo pionero de William L. Chick a mediados de los años setenta. Chick había dirigido sus esfuerzos a la curación de la diabetes de tipo I (dependiente de insulina), peculiar de las personas jóvenes. Se presenta la disfunción cuando el páncreas deja de sintetizar insulina, una hormona que segrega en la cantidad adecuada para controlar la concentración de glucosa en sangre. Las inyecciones diarias de insulina salvan vidas, pero no repiten el patrón natural de secreción pancreática de la hormona. En consecuencia, ciertos tejidos pueden quedar expuestos a cantidades excesivas de glucosa. Con el paso de los años, esa demasía genera complicaciones asociadas a la diabetes, como ceguera y disfunciones renales.



2. Sección de un implante tubular. Se aprecia la estructura esponjosa de la membrana.

Chick pensó que la implantación de cápsulas llenas de islotes pancreáticos —las agregaciones de células que segregan la insulina— podría restaurar el patrón de liberación de esta sustancia adecuado sin tener que administrar fármacos inmunosupresores. El empleo de islotes procedentes de cerdos (por aquel entonces la fuente principal de insulina inyectada) garantizaría un suministro abundante de células.

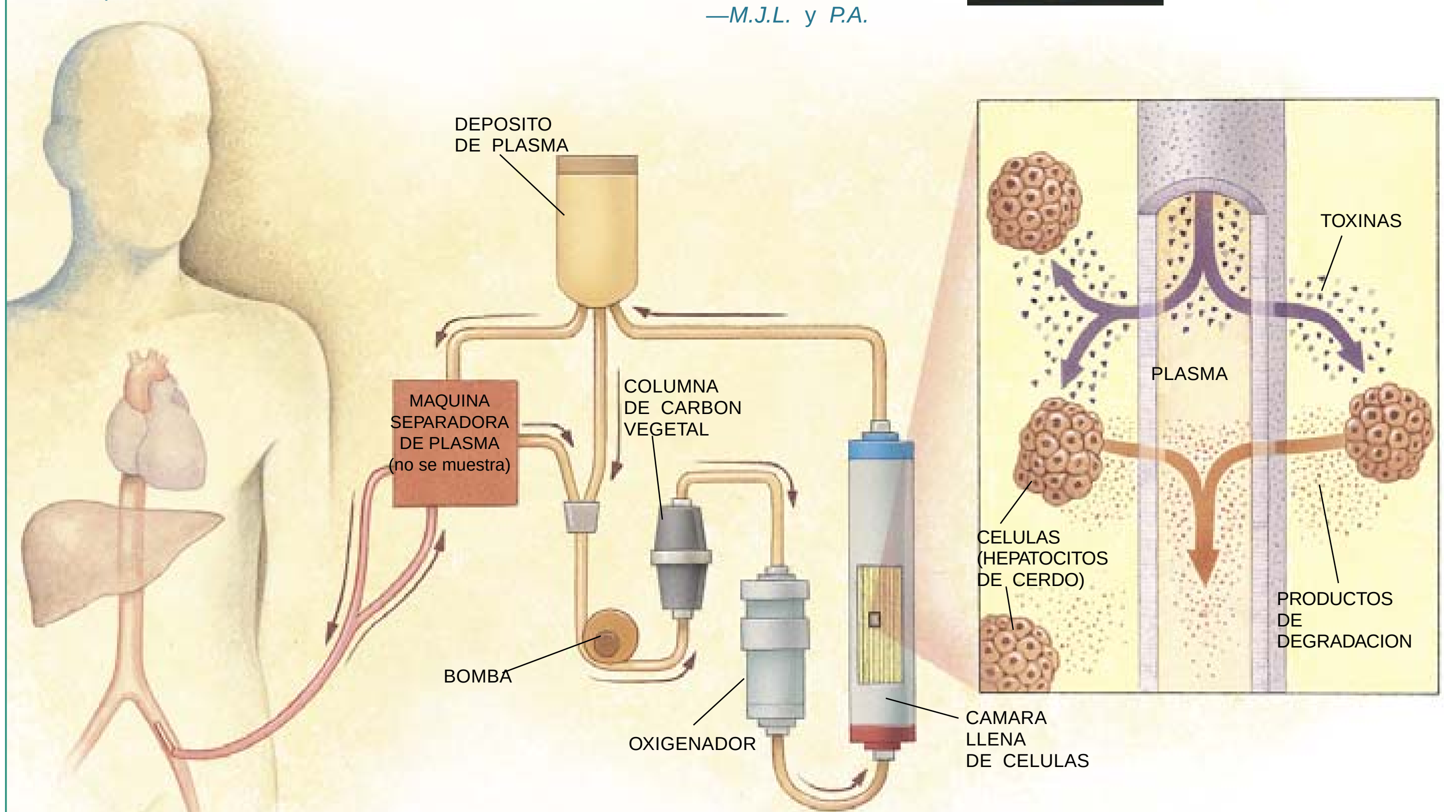
Diversos estudios realizados en roedores desde mediados de los setenta sugerían que andaba en lo cierto. Por desgracia, ciertos obstáculos técnicos han impedido que la terapia de inmunoaislamiento cuajara en la diabetes. Chick murió en 1998 sin ver cumplidos sus deseos. Pero su feliz anticipación ha estimulado el progreso en otros frentes, como el diseño de dispositivos.

Un enfoque prometedor para la asistencia hepática

No todos los sistemas de encapsulación son implantes. Los sistemas de asistencia hepática que hoy en día se encuentran bajo estudio operan fuera del hígado. Se busca mantener con vida a los que sufren un trastorno hepático, hasta que llega un órgano compatible. El aparato de la fotografía derecha y de la ilustración inferior fue desarrollado por los grupos encabezados por Claudy J. P. Mullon y Achilles A. Demetriou.

La máquina extrae sangre del enfermo y bombea el plasma, o componente fluido, hacia una columna de carbón vegetal (que elimina algunas toxinas) y a una unidad de oxigenación, tras lo cual entra en una cámara que contiene hepatocitos sanos de cerdo. En la cámara (*ver detalle*), el plasma recorre ligeramente tubos porosos, que están rodeados por los hepatocitos. Las toxinas procedentes del plasma se difunden hacia las células, que convierten la ponzoña en sustancias inocuas. Cuando el plasma abandona la cámara, se vuelve a reunir con las células de la sangre y se reintroduce en el paciente.

—M.J.L. y P.A.



Los sistemas de encapsulación, aunque polimórficos en su presentación, todos incluyen los mismos ingredientes básicos: las células (capaces de segregar productos útiles), una matriz donde se prenden las células, contribuyendo a su supervivencia y funcionamiento, y una membrana semipermeable. Los bioingenieros han aprendido que las células de un implante funcionan mal o mueren si distan más de 500 micrometros de los vasos sanguíneos u otras fuentes de alimentación.

Los diseños vasculares (o de paso de flujo) fueron los primeros en entrar en fase de pruebas, en concreto para tratar la diabetes en roedores. Estos dispositivos desvían la sangre del sistema circulatorio del paciente hacia un tubo de plástico y luego la devuelven al organismo. Las células secretoras se colocan en una cámara cerrada que rodea a un segmento ligeramente poroso del tubo, como la rosquilla y su agujero. Cuando la sangre fluye por esta parte del circuito, puede absorber las sustancias segregadas por las células terapéuticas y proporcionar oxígeno y nutrientes a las células. Si los islotes pancreáticos se colocan en el interior de la cámara, la concentración de insulina que liberan se acomodará al nivel de glucosa en sangre. En otras aplicaciones podría optarse por células emisoras de un determinado producto a una velocidad constante.

Aunque se pueden preparar prototipos implantables de estos aparatos vasculares, es muy probable que encuentren su aplicación principal como dispositivos externos. Una implantación requiere cirugía vascular y la administración

prolongada de anticoagulantes para impedir la formación de trombos sanguíneos en el interior del tubo. Si un tubo implantado se rompiera, se produciría una hemorragia interna.

A finales de los años setenta, durante su búsqueda de métodos menos agresivos, se introdujo la técnica de "microencapsulación". Las microcápsulas se fabrican colocando un islote pancreático o unos cuantos miles de células en una gota de solución acuosa donde hay polímeros ligeramente dotados de carga. A continuación, se sumerge la gota en una solución de polímeros con carga opuesta. Los polímeros entran en reacción y crean una película de unos 500 micrometros de diámetro a su alrededor.

Las microcápsulas, cuya preparación no entraña mayor dificultad, resultan muy útiles para realizar experimentos rápidos, pero presentan graves limitaciones. Primera, su fragilidad. Una vez instalada, no será fácil dar con ella para retirarla, un problema delicado si arrastra efectos indeseables. Es más, el volumen necesario para corregir un trastorno puede ser demasiado grande para ubicarlo convenientemente en el sitio idóneo.

El formato más práctico parece ser el de las macrocápsulas preformadas, unas unidades inicialmente vacías que se cargan con la matriz y todas las células necesarias para el tratamiento. Algunas macrocápsulas son discos del tamaño de una moneda de cinco pesetas, otras tienen una forma y tamaño similares a un ojal de camisa. Las macrocápsulas para uso en humanos acostumbran adoptar la forma de un tubo sellado, o capilar, de varios centímetros de longitud y diámetro comprendido entre los 500 y 1000 micrometros.

Las macrocápsulas son bastante más fuertes y duraderas que las microcápsulas. Contienen refuerzos internos, se puede comprobar que estén bien cerradas antes de la implantación y se pueden diseñar para que permitan nuevos rellenos en el interior del organismo. Es más, pueden retirarse con facilidad. Su principal limitación es el número de células que pueden acomodar: hasta unos cinco millones en un tubo y entre 50 y 100 millones en un disco u hoja plana. Esas cifras son adecuadas para muchas aplicaciones, pero no para todas. Si se hacen más largas es más probable que se doblen, lo que facilita su rotura. Además, los bordes de las regiones dobladas estimulan la fibrosis, una retracción local de los tejidos que puede obstaculizar los intercambios de las células encapsuladas.

Los fabricantes de diseños vasculares, microcápsulas y macrocápsulas intentan conseguir que las membranas tengan poros de un tamaño que permita la difusión de moléculas de hasta 50.000 dalton, unidad de masa atómica. Los poros de este tamaño son lo bastante pequeños para bloquear la entrada de células y moléculas inmunitarias, pero lo bastante grandes para permitir la entrada de nutrientes y oxígeno, así como la salida de las proteínas segregadas por las células del implante. Sin embargo, los poros de las membranas reales acaban por tener una gama de tamaños amplia, por lo que algunas moléculas grandes del sistema inmunitario llegan al implante atravesando las membranas. Por fortuna, este fenómeno no debilita a la mayoría de los implantes.

Hasta finales de los años ochenta, la mayoría de los instrumentos biohíbridos se apoyaban en células primarias, o sea, las obtenidas directamente del tejido donador. Las células primarias son útiles para realizar estudios reducidos en animales pequeños, pero obtener las cantidades necesarias para un animal grande (incluido el hombre) o para un número elevado de receptores puede ser problemático. Además, al tener cada donador su propio historial, garantizar la seguridad de las células primarias puede llegar a ser una empresa colosal. Por eso, a comienzos de los noventa, algunos equipos se encaminaron hacia las líneas celulares.

Estas líneas consisten en conjuntos de células inmortales, que se dividen indefinidamente, capaces de multiplicarse en cultivos celulares sin perder su capacidad para realizar funciones especializadas, como la secreción de sustancias útiles. Debido a que muchas células primarias apenas se reproducen en cultivos celulares o adolecen de otras carencias, los expertos han alterado a menudo las versiones originales. Sin embargo, una vez establecidas, las líneas celulares pueden proporcionar un suministro inagotable de células uniformes para trasplantes.

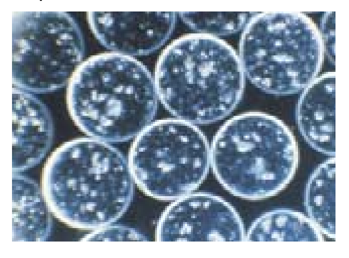
La utilidad potencial de las líneas celulares para la terapia de encapsulación quedó bien clara en las pruebas animales que comenzamos a realizar en 1991. Se sabía que la conocida línea PC-12, derivada de un tumor suprarrenal de roedor (o feocromocitoma), segregaba grandes cantidades de dopamina, una molécula señal cuya síntesis se suspende en los cerebros afectados por la enfermedad de Parkinson. Para comprobar si valía la pena estudiar el uso de injertos de estas células en el tratamiento del Parkinson, introdujimos tubitos de las células en cerebros de animales cuyas células productoras de dopamina habíamos dañado por medios químicos para provocar los síntomas característicos del Parkinson. En muchos individuos, entre ellos los primates no humanos, el procedimiento eliminó los síntomas.

Fue significativo observar que las células no proliferaban de manera incontrolada ni perforaban la cápsula. Tan sólo reemplazaban las células muertas y no dejaban que su población excediese la capacidad del implante. Los estudios también mitigaron los temores de que las células inmortales engendraran tumores en caso de fuga. La inmortalización es un paso hacia la conversión de una célula normal en cancerosa. Para ser realmente malignas, las células tienen que adquirir la capacidad de invadir el tejido vecino, desarrollar su propio suministro sanguíneo y propagarse hasta lugares distantes. La formación de tumores es una preocupación potencial en los trasplantes de células inmortales de la misma especie, pero los trasplantes de especies distintas resultan ser menos preocupantes: la introducción de células PC-12 de rata sin encapsular en cerebros de primates no generó tumores. De hecho, ni siquiera sobrevivieron; el sistema inmunitario del receptor se encargó de destruirlas rápidamente.

El trabajo con la línea PC-12 no prosiguió en los pacientes de Parkinson. Se adelantaron otros tratamientos prometedores. A pesar de todo, esos estudios demostraron la viabilidad del despliegue de linajes celulares en terapias de inmunoaislamiento.

El éxito con los linajes celulares abrió también la puerta a la utilización de células genéticamente manipuladas, debido a que las células en proceso de división se hallan más proclives a incorporar genes introducidos y sintetizar las proteínas cifradas por ellos. En otras palabras, la técnica de inmunoaislamiento se convirtió de la noche a la mañana en una nueva vía de la terapia génica. Los biólogos moleculares insertarían genes para la producción de proteínas terapéuticas en líneas celulares

MICROCAPSULAS
Capacidad: de 1000 a 5000 células





TAMAÑO REAL:
500 micrometros (μm)

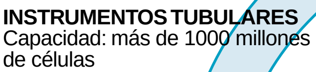
MACROCAPSULAS
Capacidad: de 1 millón a 100 millones de células





TAMAÑO REAL:
5 cm × 1 cm × 500 μm





TAMAÑO REAL:
5 a 7 cm × 800 μm

INSTRUMENTOS TUBULARES
Capacidad: más de 1000 millones de células



TAMAÑO REAL:
Cápsula: unos 7 cm de diámetro
Tubo: unos 6 cm de diámetro

3. Los sistemas de encapsulación existen en diversos tamaños y formas. Las microcápsulas son diminutas burbujas de plástico rellenas de células y líquido. Las macrocápsulas, de centímetros de longitud, se moldean antes de cargarlas de células y de una matriz sustentadora. El "brazo" del implante superior es la puerta de entrada que se quita antes de colocar la implantación. La "cola" azul del artilugio inferior forma parte del cable. Los dispositivos mayores, llamados de paso de flujo, dejan pasar sangre a través de un tubo de plástico, un segmento del cual está rodeado por una cámara llena de células (*anillo*). El modelo de la figura es implantable. Las siluetas de la derecha muestran los tamaños reales.

capaces de fabricarlas y estas células se incorporarían en implantes encapsulados en plástico.

En terapia génica, suelen extraerse células del propio paciente para insertar en ellas los genes deseados; tras su multiplicación, las células alteradas tornan al organismo, con la esperanza de que las nuevas proteínas se sinteticen en las cantidades necesarias. En comparación, la producción de cápsulas llenas de células alteradas genéticamente puede medirse antes de introducir los implantes en el paciente. Si hubiera que proceder a ello no hay luego dificultad en quitar las cápsulas.

No se ha resuelto todavía si las líneas celulares candidatas a encapsulación deben provenir de animales o de humanos. Las células primarias, tomadas directamente de donantes, habrán de ser, casi con toda certeza, de animales, ante la escasez de donaciones de tejidos humanos. Algunos investigadores prefieren líneas derivadas de animales porque las células que se escapen de un implante, al ser extrañas al receptor, se encontrarán con una destrucción inmediata por parte del sistema inmunitario.

Para aportar proteínas terapéuticas humanas a un receptor, los citoingenieros podrían dotar a las células animales con los genes humanos que las cifran. Otros expertos se inclinan por las líneas de células humanas; no en vano suelen comportarse mejor en el interior de las cápsulas. Y se evita el riesgo de que gérmenes patógenos propios de los animales se transmitan al hombre. Para mayor seguridad, las células humanas podrían manipularse de suerte tal que saltaran las señales de alerta inmunitaria en cuanto se produjera una fuga.

Las células encapsuladas, alteradas genéticamente o no, sirven a menudo para acarrear proteínas terapéuticas. Pero las proteínas pueden introducirse por inyección. ¿Para qué, pues, implantar?

La terapia mediante células encapsuladas adquiere relieve cuando las inyecciones no suministran la proteína suficiente, así en tumores o allende la barrera hematoencefálica, un filtro natural que evita que muchas sustancias transportadas en la sangre lleguen al cerebro o a la médula espinal. Las células encapsuladas pueden prestar también óptimo servicio cuando la excesiva inestabilidad de la proteína terapéutica impida recetarla como fármaco o cuando se trate de reproducir el patrón natural de administración (en la diabetes, por ejemplo).

Es probable que las líneas celulares sometidas a manipulación genética predominen en los dispositivos biohíbridos del futuro. Ello no obsta para que las aplicaciones donde intervienen células primarias, objeto de un estudio más dilatado, se encuentren en la fase última de los ensayos clínicos. Nosotros lo hemos comprobado en el tratamiento del dolor crónico, mencionado en el comienzo del artículo. Extraemos las células a implantar de glándulas suprarrenales de terneras, cuya cría

se realiza en unas condiciones muy controladas. Las células cromoafines, componentes adrenales, liberan de forma natural analgésicos. Tras purificar cuidadosamente unos tres millones de estas células, las colocamos en una fibra hueca que sellamos en ambos extremos, atamos a un filamento (para su recuperación) e implantamos en la columna vertebral mediante un proceso mínimamente agresivo.

A mediados de los noventa, cuando los cirujanos nos confirmaron que estos implantes funcionaban durante meses, hallaron también indicios de atenuación del dolor. Varios pacientes reconocieron que habían notado una caída sensible de su malestar y de la necesidad de morfina. Pero estos experimentos no incluían un grupo de control que recibiese un placebo (es decir, una cápsula vacía), lo que nos resolvería si la mejora debía atribuirse al tratamiento. Moses B. Goddarden dirige un amplio ensayo clínico con más de cien pacientes, diseñado específicamente para cuantificar el alivio del dolor.

Sea cual sea el resultado, los datos recogidos demuestran que las células de origen animal inmunoaisladas perviven largos meses en el sistema nervioso central de pacientes, sin necesidad de administrar fármacos inmunosupresores. En comparación, ningún órgano trasplantado de un animal al hombre ha sobrevivido sin encapsulación, por cuantiosos inmunosupresores que se le hayan administrado.

Otra aplicación bastante perfeccionada de la terapia de inmunoaislamiento nos la ofrece el aparato de asistencia hepática. Fúndase en células extraídas directamente de animales. En un hígado sano, los hepatocitos absorben toxinas y las degradan en formas inocuas. Si el hígado deja de funcionar bien, las toxinas se acumulan y pueden alcanzar niveles letales. Los trasplantes de hígado salvan a los pacientes, pero muchos mueren esperando la donación que no llega. Los sistemas hepáticos biohíbridos en estudio se proponen mantener con vida al paciente mientras se espera el órgano de un donante.

Esta terapia de transición al trasplante se apoya en un aparato vascular externo. En él, la sangre del paciente se bombea a una cámara cerrada, donde un segmento semipermeable del tubo que transporta la sangre se encuentra rodeado de una suspensión de hepatocitos de cerdo. Los hepatocitos absorben las toxinas del flujo sanguíneo y las degradan, de modo que la sangre vuelve al cuerpo más limpia para completar su circuito. En contraste con la implantación analgésica, donde se introducen unos cuantos miligramos de células y se espera que funcionen de manera continua durante meses o años, un aparato hepático puede abrigar entre 20 y 200 gramos de hepatocitos purificados, para sólo trabajar entre seis y 24 horas por tanda.

En un estudio inicial con 40 afectados de una enfermedad hepática terminal, el aparato sujeto a prueba funcionó de acuerdo con lo esperado. Esta verificación, que se dio a conocer en 1998, preparó el camino para un ensayo a gran escala que ahora comienza en Estados Unidos y Europa. Las expectativas de éxito son buenas. En circunstancias especiales, pensemos en una crisis hepática aguda provocada por ingestión abusiva de acetaminofen, el hígado podría regenerarse, sin necesidad de recurrir al trasplante. Pero el recuerdo de experiencias pasadas nos aconseja no echar las campanas al vuelo. El camino hacia los sistemas de apoyo hepático está empedrado de intervenciones que funcionaron muy bien en las pruebas iniciales pero fracasaron a la larga.

Lo mismo en las aplicaciones analgésicas que en las relacionadas con el hígado, hay que tomar en consideración la posibilidad de la presencia escondida de genes de virus animales en los cultivos celulares, que podrían inducir infecciones peligrosas en los receptores de trasplantes. (Para asegurarse de que no se ha deslizado ningún germen patógeno se procede a rastreos exhaustivos.) Las membranas de plástico deben constituir una formidable barrera contra la transmisión de virus animales. Hasta la fecha ningún paciente ha adquirido ni siquiera una infección benigna a partir de las células donantes.

Aunque están menos avanzadas, han comenzado las pruebas en humanos de las aplicaciones de la terapia génica. Dos investigaciones se circunscriben a enfermedades del sistema nervioso central. El primer ensayo con células encapsuladas alteradas genéticamente se centra en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neurodegeneración caracterizada por el deterioro de los nervios espinales que controlan los músculos. En 1996, seis pacientes recibieron implantes que contenían una línea celular —derivada de células renales de hámster recién nacidos— en la que se había incorporado el gen de la proteína CNTF (factor neurotrófico derivado de los cilios). Se eligió este gen porque otros estudios realizados en animales y humanos sugerían que el factor neurotrófico podría demorar el deterioro y la muerte de neuronas en los pacientes con ELA. El protocolo recordaba bastante el seguido con el dolor crónico: implantación en la columna vertebral de un tubito repleto de células.

El estudio examinó si las células sobrevivían y liberaban cantidades potencialmente terapéuticas de CNTF durante los tres meses que abarcó el experimento. Las células dieron buen resultado. Sin embargo, el tratamiento no frenaba el progreso de la enfermedad; cierto es que la muestra era muy pequeña y la prueba demasiado corta para aportar información significativa. Con todo, se sugería que, de encontrarse el gen o mezcla de genes adecuado para el tratamiento de la ELA, las células encapsuladas serían el medio idóneo para introducirlos en el sistema nervioso central.

Se hallan en fase de evaluación implantes de esta misma línea celular en pacientes con enfermedad de Huntington. Se distingue ésta por matar ciertas células cerebrales de manera gradual. Las cápsulas se han colocado en los ventrículos cerebrales, unos espacios llenos de líquido. Este protocolo se está ejecutando en París. Acaba de comenzar. Se han iniciado asimismo experimentos con animales para evaluar la eficacia del inmunoaislamiento en la terapia génica.



4. Este fino tubo lleno de células de hámster se sacó de la columna vertebral de un paciente humano tras permanecer en ella 17 semanas. Al extraerlo, las células continuaban segregando una proteína terapéutica y el aparato de encapsulación no tenía ningún defecto en su superficie. Los resultados sustentan las esperanzas de que las implantaciones de células no humanas puedan funcionar durante largos períodos de tiempo.

Aplicaciones de la terapia génica en estudio

Enfermedad	Producto génico	Estado de la investigación
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	Factor neurotrófico derivado de los cilios (CNTF), proteína que evita la muerte de las neuronas	Los implantes en el líquido cefalorraquídeo de la columna vertebral ya han pasado la fase I de las pruebas en humanos (donde se examina su seguridad en un número restringido de sujetos)
Enfermedad de Huntington	CNTF	Implantación en el ventrículo del cerebro; está en la fase I de las pruebas en humanos
Enfermedad de Parkinson	Factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), proteína que protege a las neuronas secretoras de dopamina	Implantación en el ventrículo del cerebro; está en estudio en primates no humanos
Anemia	Eritropoyetina (EPO), proteína que estimula la producción de hematíes	Implantación subcutánea; se encuentra en estudio en primates no humanos y roedores
Hemofilia	Factor VIII o factor IX, proteínas de la coagulación de la sangre	Implantaciones subcutáneas; se encuentran en estudio en perros y roedores
Enanismo	Hormona del crecimiento humano, proteína que estimula el crecimiento corporal	Implantación subcutánea; se encuentra en estudio en cerdos y roedores
Diabetes de tipo II (no dependiente de insulina)	Péptido-1 semejante al glucagón (GLP-1), proteína que estimula la liberación de insulina	Implantación de insulina; se encuentra en estudio en roedores
Degeneración macular	CNTF	Implante en el ojo; está en estudio en roedores

5. Los trastornos de la lista superior son algunas de las enfermedades que podrían tratarse con implantaciones de células encapsuladas y sometidas a manipulación genética. Las células implantadas que incorporen el gen de una proteína terapéutica podrían liberarla, de forma ininterrumpida, en el propio lugar del organismo donde se la requiera.

Si las investigaciones sobre inmunoaislamiento progresan de manera satisfactoria en muchos frentes, ¿por qué nadie, tras 20 años largos de ensayos, ha conseguido rematar un método de encapsulación que remedie la diabetes?

Desde 1977, año en que el grupo de Chick logró la reversión de la diabetes en roedores, una docena de laboratorios ha venido reproduciendo la hazaña, con un amplio repertorio de diseños de implantes en distintos modelos múridos de diabetes. Pero la terapia de inmunoaislamiento basada en los islotes pancreáticos no ha funcionado en perros, monos o humanos. Aunque ha habido excepciones con resultados positivos, examinadas con atención se revela que, en su mayoría, sólo se lograron con la ayuda de agentes inmunosupresores o cierta cantidad de insulina inyectada.

En buena medida, la dificultad surge del número de islotes pancreáticos que requieren los animales de cierto tamaño y humanos: en torno a los 700.000, que abrigan unos 2000 millones de células "beta", productoras de insulina. Semejante cifra viene a multiplicar casi por mil el volumen celular que hoy podemos encapsular con éxito en los implantes clínicos. La diabetes en ratones puede curarse con tan sólo unos 500 islotes, que los técnicos suelen extraer a mano del páncreas donante. Pero recoger a mano 700.000 islotes queda fuera de nuestra capacidad, y las técnicas semiautomáticas no han avanzado lo suficiente para aislar las cantidades requeridas de islotes sanos. Además, en el páncreas originario cada islote posee su propio suministro sanguíneo. Los islotes se resienten en el entorno espartano de las cápsulas implantadas. Por estas y otras razones, coincidimos con los que se muestran reticentes ante implantes de páncreas semiartificiales basados en islotes encapsulados.

Pero ese estancamiento podría romperse. Por lo menos tres grupos de investigación están desarrollando, desde distintos enfoques, unas líneas celulares que liberan insulina en respuesta a las complejas señales que disparan la secreción de la hormona en el páncreas sano. Se pretende crear células que produzcan más insulina que las células beta naturales (de manera que se necesiten menos células) y sean capaces de sobrevivir en el ambiente del implante, pobre en nutrientes y desprovisto de oxígeno.

De aquí a cinco años, si no antes, esperamos obtener líneas celulares secretoras de insulina que respondan a la concentración de glucosa, en animales grandes. Es de prever que esas líneas pasarán en seguida a los protocolos clínicos. Algunos expertos piensan que esta predicción es demasiado pacata. Otros retrasan el horizonte de su cumplimiento. Todos, sin embargo, están de acuerdo en que la obtención de un páncreas artificial o de una versión biohíbrida debe seguir siendo una de las prioridades para la medicina del siglo XXI.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

XENOTRASPLANTES. Robert P. Lanza, David K. C. Cooper y William L. Chick en *Investigación y Ciencia*, vol. 252, págs. 22-28; septiembre, 1997.

PRINCIPLES OF TISSUE ENGINEERING. Robert P. Lanza, Robert Langer y William L. Chick. R. G. Landes Company, 1997.

TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES WITH POLYMER-ENCAPSULATED XENOGENIC CELLS. D. F. Emerich et al. en *Cell Transplantation for Neurological Disorders*. Dirigido por Thomas B. Freeman y Hakan Widner. Humana Press, 1998.

PIEL BIOARTIFICIAL

Se expende ya un primer producto de piel viva obtenido mediante ingeniería histológica. Pronto se comercializará el segundo. ¿Cómo se obtuvieron?

Así nació Organogenesis

Nancy Parenteau

En Organogenesis hemos creado Apligraf, la única piel artificial constituida por las dos capas de que consta la humana, dermis (capa interna) y epidermis (capa externa). La Administración estadounidense de Fármacos y Alimentos (FDA) aprobó el producto en mayo de 1998, convirtiéndolo en el primer preparado con células humanas vivas que lograba tal sanción.

Mientras trabajábamos en su obtención, hubo que decidir entre solicitar la aprobación de los elementos precursores —dermis o epidermis—, por separado, o arriesgarse ante la competencia hasta conseguirlo entero. Optamos por la piel de dos capas, lo más parecido a la piel verdadera. (Los injertos de ésta funcionaban muy bien.) Además, el substrato dérmico reforzaría la pervivencia de la capa epidérmica. La jugada salió bien.

La idea básica se remonta casi veinte años atrás. Eugene Bell observó que los fibroblastos, células que forman la epidermis, podían infiltrarse en un gel de colágeno y convertirlo en una matriz fibrosa viva. El colágeno es un componente fundamental de la matriz extracelular, el "pegamento" que mantiene las células en su posición. Bell descubrió en 1981 que los queratinocitos, las células de la capa epidérmica, podían crecer sobre ese substrato dérmico, formando un remedo rudimentario de la piel. Determinó que este producto podría injertarse en ratas. Organogenesis se fundó en 1985 para poner en obra la técnica de Bell. Por mis conocimientos en biología de los queratinocitos entré en la empresa al año siguiente.

Confiábamos en la aplicación clínica de nuestra piel bilaminar artificial. John F. Burke y Ioannis V. Yannas, del MIT, habían creado un sustituto cutáneo transitorio constituido por colágeno y una matriz extracelular adicional. Aplicado a quemados en los ensayos clínicos previos, evitaba la pérdida de agua y promovía la curación de la piel. Howard Green, de Harvard, había ideado un método de inducción del crecimiento laminar de células epidérmicas para quemados.

La primera dificultad en el desarrollo de Apligraf fue conseguir un suministro de colágeno que sustentara el crecimiento celular: los proveedores no podían garantizarnos un colágeno de suficiente pureza y con las propiedades requeridas. Para resolver este problema, el equipo de Paul Kemp ideó una técnica de obtención de colágeno de tendones bovinos; suyo fue también el método de esterilización química en frío para destruir los contaminantes.



1. Apligraft adopta la forma de la placa en la que crece. Ayuda a cicatrizar las heridas de los pacientes con úlceras venosas causadas por la mala circulación sanguínea en las piernas.

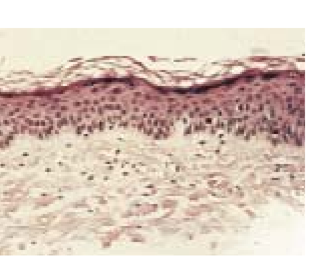
Empezamos a buscar las condiciones de cultivo que proporcionaran el número óptimo de queratinocitos humanos vivos. Todos los métodos de cultivo de queratinocitos conocidos estaban protegidos por patentes de otras compañías. Además, ciertos aspectos de los mismos no se ajustaban a nuestros propósitos. Decidimos pergeñar nuestros propios sistemas de cultivo, lo que nos permitió conocer mejor los procesos de crecimiento de los queratinocitos y, con ello, desarrollar técnicas de producción exclusivas.

Por fuente de fibroblastos y queratinocitos pensamos en prepucios circuncidados de recién nacidos; se trata de células fáciles de conseguir y dotadas de un extraordinario potencial de proliferación. Dominábamos ya el crecimiento inducido de capas de la dermis y la siembra de la parte superior con células epidérmicas. Pero había que lograr mantener la bilateralidad.

En el hombre, la piel migra para cubrir las heridas y, si no se le pone restricciones, la capa epidérmica proseguirá creciendo naturalmente hasta formar un quiste.

Encontramos la solución por carambola. Cierto día, Kemp depositó un retículo de colágeno en uno de los pocillos de las placas de cultivos. Las bases de los pocillos son porosas y sus costados suelen tener pequeñas cargas eléctricas que atraen la adhesión de las células. Pero la placa de Kemp, vieja, había perdido su carga. El colágeno se hundió en el fondo poroso, despegándose de las paredes del pocillo y adoptando en su parte superior una forma casi plana en vez de la curva habitual. Esta disposición especial resultó ideal para sustentar el crecimiento controlado de una capa de epidermis encima del estrato dérmico alimentado con colágeno.

Llegados a este punto podríamos haber desarrollado cualquiera de las dos capas por separado e intentar que la FDA las aprobara. Pero decidimos arriesgarnos hasta conseguir la piel bilaminar. De 1990 a 1992 comercializamos una versión que se utilizó como alternativa al empleo de animales en los estudios toxicológicos y farmacológicos. En ese momento, nuestro colega Michael Sabolinski se dispuso a determinar cuál sería la primera aplicación médica más apropiada, de manera que pudiéramos diseñar un ensayo clínico que recibiera el visto bueno de la FDA. Apligraf, aunque artefacto, posee actividad biológica. Por consiguiente, colaboramos con los funcionarios de la FDA para determinar los patrones de aprobación y las pruebas de seguridad y fabricación por los que habríamos de ser juzgados.



2. La estructura bilaminar (con epidermis en la parte superior y dermis debajo) es el sello distintivo de Apligraf.

Como herida de prueba elegimos las úlceras venosas. Estas lesiones cutáneas se producen con la filtración venosa motivada por una disfunción de las válvulas de las piernas. Apligraf reveló múltiples mecanismos de acción: en unos casos actuaba como un simple injerto; en otros estimulaba directamente la reparación de la herida mediante su propio contingente natural de factores de crecimiento y otras proteínas. Las úlceras más difíciles, las que habían permanecido abiertas durante más de un año, fueron las que mostraron la curación más notable. Después de 24 semanas, el 47 por ciento de las heridas más reacias se había cerrado tras el uso de Apligraf, en comparación con el 19 por ciento obtenido con el tratamiento habitual (se aplica una presión y se mantiene húmeda la herida). La FDA aprobó la comercialización de Apligraf, de lo que hoy se encarga Novartis. Se suministra "fresca" y tiene un período de caducidad de cinco días a temperatura ambiente.

NANCY PARENTEAU es vicepresidenta de Investigación y Desarrollo de la compañía Organogenesis.



Gail Naughton

En Advanced Tissue Sciences hemos creado dos tipos de piel: TransCyte, una piel inerte destinada a recubrir heridas, y Dermagraft, constituida por células vivas. En marzo de 1997, la FDA dio el visto bueno a la utilización de TransCyte para el tratamiento de quemaduras de primer grado, lo que lo convirtió en el primer tejido producido mediante bioingeniería en recibir aprobación reglamentaria. En octubre de 1997, la FDA también aprobó su uso en el tratamiento de quemaduras de segundo grado.

TransCyte se fabrica a partir de fibroblastos procedentes de prepucios de recién nacidos. En nuestros procesos se utiliza un sistema estéril y cerrado constituido por polímeros, que forman la urdimbre sobre la que crecen las células. El medio imita las condiciones fisiológicas del organismo; durante un período de crecimiento de dos semanas, las células se dividen y producen factores de crecimiento, colágeno y otras proteínas para formar una dermis humana funcional. TransCyte es un material vivo hasta que se congela para facilitar su transporte y aplicación.

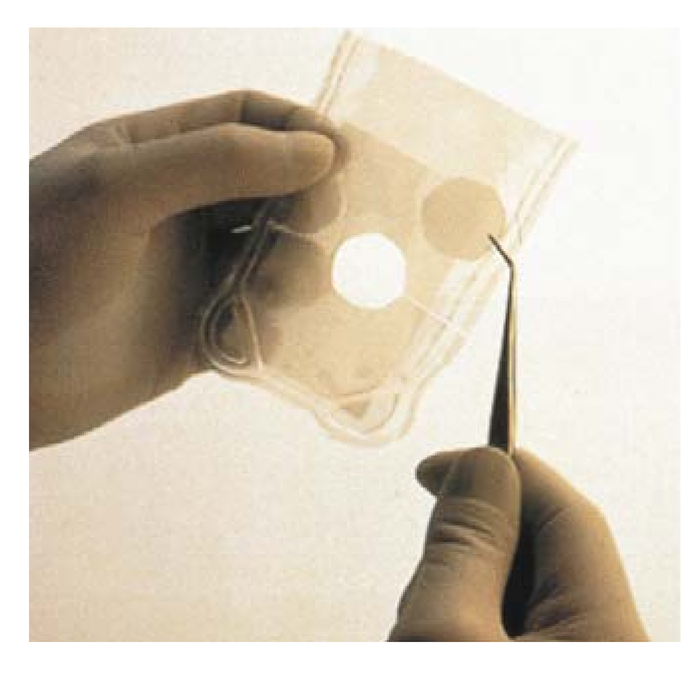
La preparación de TransCyte nos sirvió de escuela para abordar luego un proyecto más ambicioso: Dermagraft. A diferencia de aquél, Dermagraft es un tejido que se mantiene vivo. Puede emplearse para inducir el crecimiento de nueva piel, como en las úlceras podales o decubitales de los diabéticos. Estas heridas precisan los factores de crecimiento y demás proteínas que los tejidos vivos sintetizan para curarse. (En cambio, las quemaduras rebosan de actividad enzimática; TransCyte es un producto no metabólico que ayuda a calmar la furiosa actividad química habitual en ese tipo de heridas.) Se están realizando ensayos clínicos con Dermagraft en Estados Unidos; Smith & Nephew lo comercializa para úlceras podales de los diabéticos.

Las técnicas que generan Dermagraft son similares a las desarrolladas para fabricar TransCyte. El producto vivo también se congela para facilitar su transporte y almacenamiento, pero de una manera que conserva las células vivas. Tras la crioconservación, el producto se transporta y almacena a –70 grados Celsius; se descongela antes de usarlo y se corta siguiendo la forma y el tamaño exactos de la herida.

Hasta ahora, la odisea de Dermagraft a través de la legislación ha sido a la vez instructiva y frustrante. En un principio no existían recetas para la fabricación de te-

ría de la dermis

jidos y se sabía muy poco sobre crioconservación. Nosotros mismos desarrollamos las técnicas de producción y aprendimos mucho sobre los efectos de la congelación en la función hística. Durante nuestro ensayo principal, que concernía al tratamiento de úlceras de difícil curación en los pies de diabéticos, aprendimos que, para conseguir el rendimiento óptimo, debe sobrevivir el 50 por ciento de las células de Dermagraft. El quince por ciento de los diabéticos desarrolla úlceras cuando sus células, que sufren un envejecimiento prematuro, son incapaces de producir colágeno y proteínas de la matriz normales.



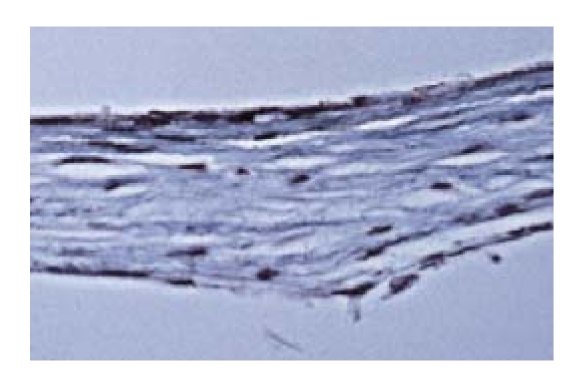
1. Dermagraft se congela para descongelarlo cuando debe aplicarse. Un prepucio, que proporciona las células de partida, puede producir piel suficiente para cubrir seis campos de fútbol.

Los pacientes en los que se utilizó Dermagraft con un cifra de células vivas superior al 50 por ciento mejoraron mucho: el 50,8 por ciento se curó en 12 semanas. Por contra, durante el mismo período sólo se curaron las úlceras del 31,7 por ciento de los pacientes tratados con los métodos tradicionales. La evolución de los pacientes que recibieron Dermagraft de baja actividad, con un número insuficiente de células vivas, no fue mejor que la de los controles.

Un ensayo complementario de la versión activa de Dermagraft, esta vez no controlado, mostró de nuevo una tasa de curación excelente, lo que confirma la importancia de la presencia de un número determinado de células vivas en el implante. En enero de 1998, un panel de expertos externos convocado por la FDA recomendó, basado en estos datos, la aprobación de Dermagraft para el tratamiento de las úlceras podales de diabéticos. La aprobación estaría condicionada a los resultados de otro ensayo clínico que se realizaría después de la comercialización del producto. Aunque la FDA suele coincidir con las recomendaciones de esos paneles, en este caso pidió que se realizara un ensayo adicional antes de dar su aprobación.

Desde entonces nos hemos embarcado en un ensayo en 30 centros, totalmente controlado, de la versión metabólicamente activa de Dermagraft, que nos habrá de garantizar la aprobación de la FDA. El nuevo mundo de tejidos obtenidos por ingeniería histológica plantea retos insólitos a esta institución. En unos países europeos, nuestros productos se consideran productos farmacéuticos; en Estados Unidos son dispositivos. Pero no existe una definición clara de las normas que deben satisfacer los dispositivos con actividad farmacológica —como Dermagraft— en todas las circunstancias.

Una vez aprobada su utilización para el tratamiento de las úlceras podales en diabéticos, Dermagraft debe encontrar utilidad en el tratamiento de las úlceras venosas, las úlceras de presión (de decúbito) y otras heridas crónicas. El conocimiento obtenido en esta empresa nos ha ayudado a crear una "receta" para la fabricación de tejidos congelados con largos períodos de caducidad. Lo aprendido se aplica ahora a otros productos en desarrollo, como el cartílago y los vasos sanguíneos.



2. Dermagraft consta sólo de dermis. Los ensayos clínicos sugieren que es eficaz para el tratamiento de úlceras podales de los diabéticos.

GAIL NAUGHTON es presidente de Advanced Tissue Sciences Incorporated.

INGENIERIA DE TEJIDOS:

Los obstáculos que se oponen a la fabricación de nuevos órganos a partir de células y polímeros sintéticos, aunque notables, pueden superarse

Tal como vienen repitiendo los demás artículos de este informe especial, la ingeniería de tejidos se ha convertido en un nuevo campo de la medicina. Hace tan sólo unos años, la mayoría de los expertos opinaba que los tejidos humanos sólo podrían reemplazarse por trasplantes procedentes de donantes o por piezas artificiales hechas de plástico, metal y circuitos integrados. Muchos pensaban que nunca se construirían órganos bioartificiales (híbridos de células vivas con polímeros naturales o artificiales) y que el empleo de órganos de animales era la única solución ante la escasez de donaciones.

Sin embargo, investigaciones innovadoras e imaginativas en laboratorios de todo el mundo están demostrando la viabilidad de órganos biohíbridos. Las compañías dedicadas a la ingeniería de tejidos han puesto en movimiento cifras milmillonarias, inversión que crece cada año. Pero el sector debe superar obstáculos importantes antes de que esta inversión empiece a reportar beneficios médicos ostensibles y logre aliviar el sufrimiento causado por los daños de tejidos muy diversos.

El objetivo primordial de los implicados estriba en obtener una fuente de células fiable. Las células animales, una opción, ofrecen el inconveniente del rechazo inmunitario y las dudas sobre su seguridad. La prudencia aconseja, pues, acudir a células humanas.

La reciente identificación de células madre en embriones humanos —células capaces de dar origen a distintos tejidos— aporta una posible solución al problema. Pero se está muy lejos de poder manipular cultivos de células madre embrionarias, para producir células totalmente diferenciadas que pudieran emplearse en la reparación o creación de órganos específicos.

ROBERT S. LANGER y JOSEPH P. VACANTI, creadores de muchas de las técnicas empleadas en ingeniería de tejidos, han instruido a otros que trabajan actualmente en este campo. Langer enseña ingeniería biomédica y química en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. Vacanti, profesor de cirugía en Harvard, dirige el laboratorio de ingeniería de tejidos y fabricación de órganos en el Hospital General de Massachusetts.

Una meta más inmediata sería el aislamiento de células progenitoras a partir de tejidos. Estas ya han avanzado algunos pasos hacia la especialización, pero su escaso grado de diferenciación posibilita todavía su transformación en tipos celulares diversos. Por poner un ejemplo, el equipo encabezado por Arnold I. Caplan ha aislado a partir de médula ósea humana ciertas células progenitoras que, en condiciones de laboratorio, pueden ser forzadas a convertirse en osteoblastos, que dan lugar a los huesos, o en condrocitos, que componen el cartílago. De forma similar, Lola Reid ha identificado células progenitoras ovaladas y pequeñas en hígados humanos adultos; podemos modificar tales células en cultivo y formar hepatocitos maduros —células que producen bilis y destruyen toxinas— u obtener células epiteliales, que tapizan los conductos biliares.

Otro planteamiento consistiría en generar líneas celulares del tipo "donante universal". Para obtener estas células habría que eliminar, o enmascarar con otras moléculas, las proteínas de superficie que delatan como extrañas las células procedentes de donantes. Los laboratorios Diacrin emplean esta estrategia para producir células de cerdo aptas para trasplantes en humanos. Diacrin también planea adoptar la técnica de "enmascaramiento" en los trasplantes con donantes humanos incompatibles. En Estados Unidos se han autorizado los ensayos con células hepáticas humanas "enmascaradas" en ciertos trastornos del hígado.

En principio, no es de esperar que el receptor rechace las células donantes universales; se podrían generar varios tipos celulares a partir de tejidos diferentes y mantenerlas creciendo en cultivo hasta que fueran necesarias. Pero no acabamos de barruntar qué respuesta darán las células donantes universales en ensayos clínicos a gran escala.

La búsqueda de métodos para producir células y tejidos no ha sido nada fácil. Sólo se ha identificado una pequeña parte de las señales bioquímicas que dictan la diferenciación de las células madre embrionarias y de las células progenitoras en tipos celulares especializados. Todavía no se pueden aislar cultivos de células madre, ni de células progenitoras a partir de médula ósea, sin tenerlas que mezclar con células de tejido conectivo, como los fibroblastos. (Deben evitarse los fibroblastos porque se

URDIMBRE POLIMERICA

Robert S. Langer y Joseph P. Vacanti

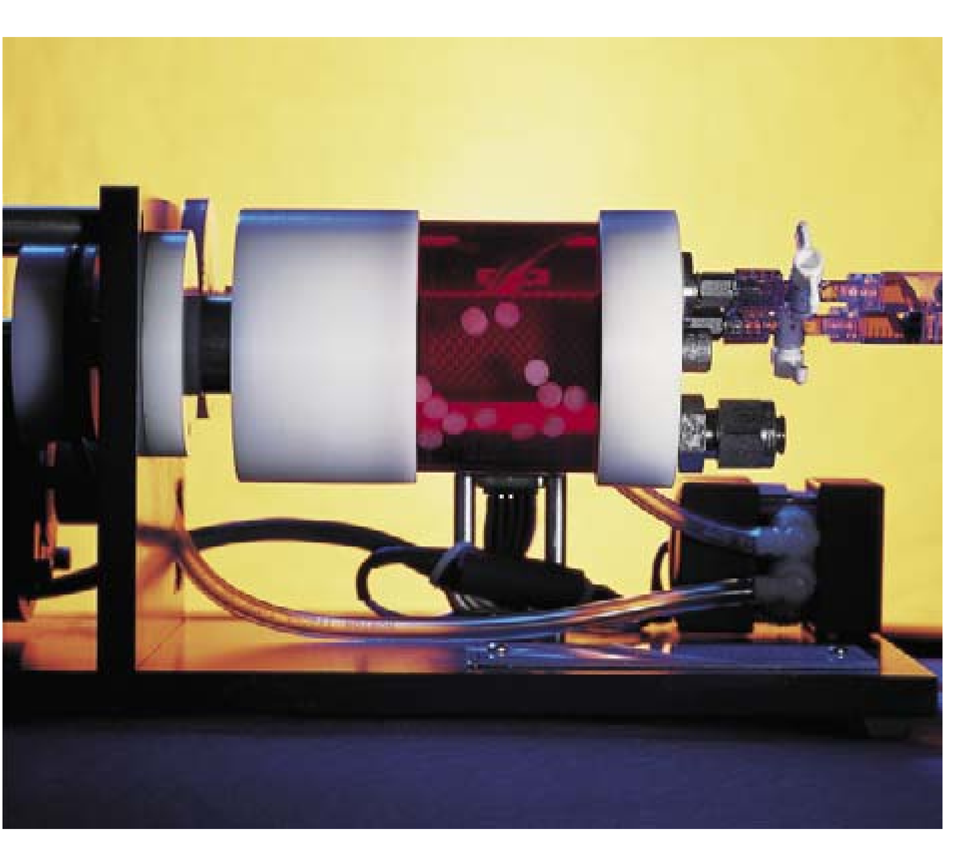
dividen rápidamente y provocan un crecimiento excesivo de los cultivos de células madre.)

Hay que desarrollar también procedimientos más avanzados para cultivar grandes cantidades de células en los biorreactores, cámaras de crecimiento equipadas con agitadores y sensores que regulan la cuantía adecuada de nutrientes, gases (oxígeno y dióxido de carbono, por ejemplo) y productos de desecho. Los métodos actuales producen a menudo muy pocas células o películas de tejido más delgadas de lo deseable.

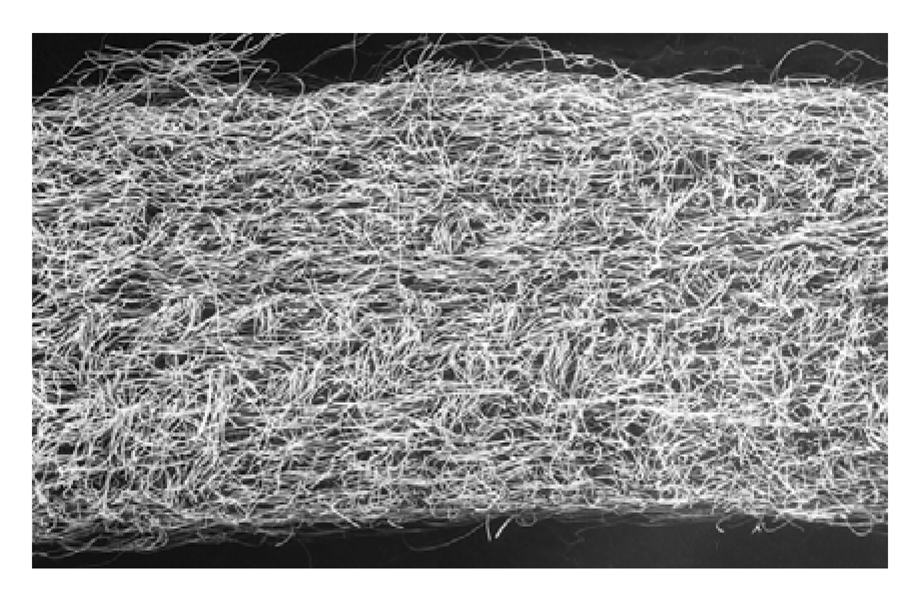
Pero están apareciendo nuevas soluciones. Durante muchos años, los investigadores se esforzaron en hacer crecer segmentos de cartílago de espesor suficiente para aplicaciones médicas; por ejemplo, en la substitución de cartílago desgastado de la rodilla. No obstante, cuando el cartílago crecía más allá de cierto grosor, los condrocitos del centro quedaban demasiado lejos del medio de crecimiento y no podían obtener nutrientes y gases, ni responder a las señales físicas y químicas que regulan el crecimiento o eliminar los desechos. Gordana Vunjak-Novakovic y Lisa Freed resolvieron el problema cultivando los condrocitos sobre una urdimbre tridimensional de polímeros en el interior de un biorreactor. La trama relativamente suelta y la agitación del biorreactor aseguraban que todas las células se unieran de modo uniforme con la urdimbre polimérica y se bañaran en el medio de cultivo.

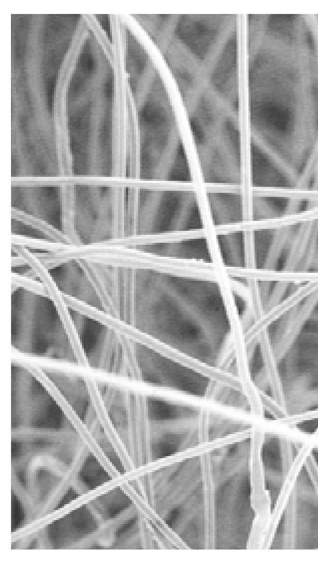
La potenciación de las propiedades mecánicas de los tejidos durante su crecimiento en los biorreactores será crucial, pues muchos tejidos se remodelan, o cambian su organización global, en respuesta a tensiones, estiramientos o compresiones. Así, un cartílago bioartificial aumenta de tamaño y contiene más cantidad de colágeno y de las demás proteínas que forman la matriz extracelular si se cultiva en recipientes rotatorios, que exponen el tejido

1. Los biorreactores ya están produciendo en serie partes del cuerpo humano, mediante una urdimbre polimérica y células. En el biorreactor de la fotografía inferior se están desarrollando varios tacos de cartílago que se usarán para reparar articulaciones. Al girar el tambor, todas las células del cartílago se empapan por igual en el medio de desarrollo.









en desarrollo a variaciones en las fuerzas del fluido. (La matriz extracelular es una suerte de red de telaraña que sirve de soporte para el crecimiento y organización de las células en tejidos.) El cartílago cultivado contiene proteínas de la matriz extracelular que lo hacen más consistente y duradero, capaz de una mejor respuesta fisiológica ante fuerzas externas.

Por una vía similar, John A. Frangos ha demostrado que los osteoblastos cultivados en perlas de colágeno y agitados en un biorreactor producen más minerales óseos que los que crecen en una placa estacionaria. Laura E. Niklason ha comprobado que las arteriolas obtenidas por ingeniería a partir de células endoteliales (que tapizan la pared de los vasos) y células de la musculatura lisa en forma de tubo desarrollan propiedades mecánicas propias de vasos sanguíneos naturales si el medio es recorrido por pulsos que imitan la presión sanguínea generada por los latidos del corazón. Otros grupos de investigación —incluido el nuestro— elaboran métodos para desarrollar músculo esquelético y cardiaco, tejidos que adquieren mayor vigor conforme se van sometiendo a tensiones.

2. Válvula cardiaca bioartificial de plástico biodegradable. Se está "sembrando" con células del endotelio vascular sanguíneo de oveja. Una vez se ha injertado en una oveja receptora, el plástico se descompone gradualmente, substituido mediante un mecanismo de remodelación por proteínas naturales que sintetizan las células del receptor.

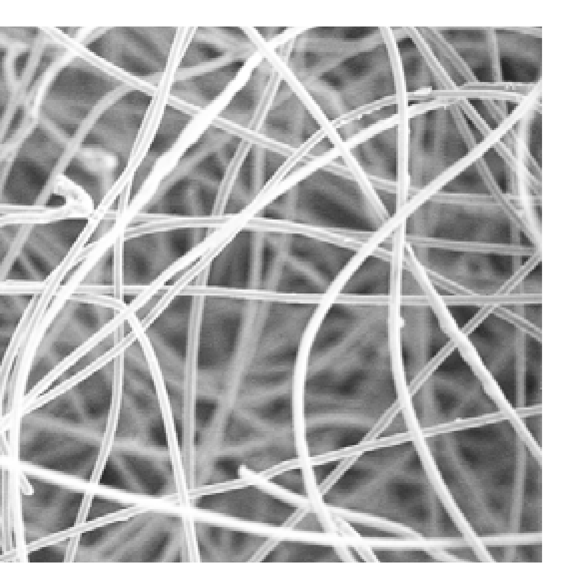


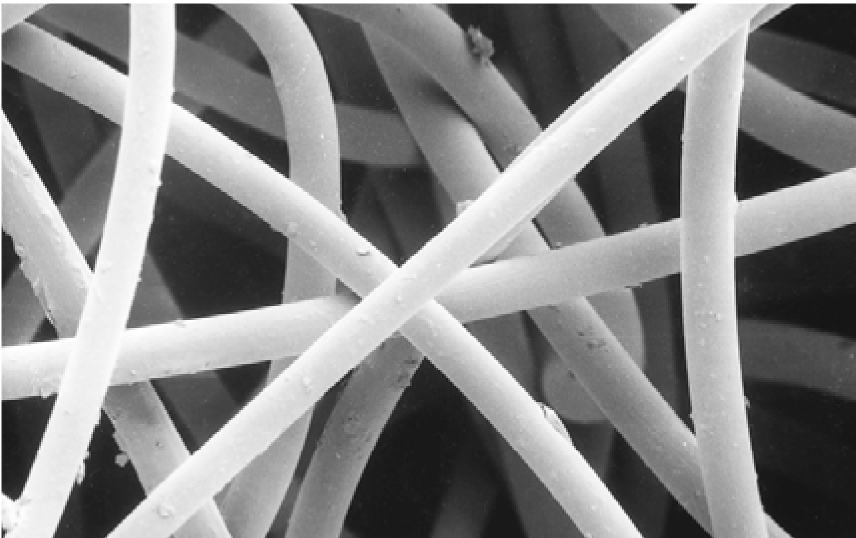
Aprender a regular el comportamiento celular representa otro reto importante. Los sistemas vivos revisten una increíble complejidad. Nuestro hígado humano, por ejemplo, contiene seis tipos diferentes de células, que se organizan en unas formaciones microscópicas denominadas lóbulos. Cada célula puede realizar cientos de reacciones bioquímicas diferentes. Agréguese a ello que la actividad bioquímica de cada célula depende a menudo de su interacción con otras células y con la matriz extracelular que atraviesa cada tejido. David J. Mooney ha demostrado que los hepatocitos producen diferentes niveles de determinada proteína según la adherencia del material sobre el que medran. Antes de desarrollar órganos como hígados bioartificiales injertables —uno de los principales objetivos de la ingeniería de tejidos— los expertos deberán comprender mejor cómo hacer cultivar hepatocitos y otras células del hígado en condiciones que maximicen su capacidad de desempeñar funciones fisiológicas normales.

Comprender los mecanismos de remodelación será esencial para dar forma a los órganos y tejidos bioartificiales que se integran en el receptor. En las pruebas de laboratorio con productos bioartificiales que han cosechado los mejores resultados, el trasplante estimula el crecimiento de las células y de los tejidos del receptor, que han terminado por substituir a los polímeros artificiales y a las células trasplantadas del injerto. En colaboración con Toshiharu Shinoka y John E. Mayer, hemos demostrado que una laminilla de válvula cardiaca fabricada a partir de polímeros artificiales, células epiteliales y miofibroblastos de cordero (un tipo de células que promueve la cicatrización) se hizo más fuerte, más elástica y más delgada tras ser trasplantada a una oveja. Transcurridas 11 semanas, la laminilla no era ya de polímeros artificiales, sino que, remodelada, contenía sólo matriz extracelular de oveja. Con todo, es muy pobre nuestro conocimiento de las señales bioquímicas y los factores de crecimiento que dictan los procesos de remodelado.

La creación de nuevos materiales que sean a la vez biodegradables y no induzcan la formación de tejido cicatrizante es un campo muy vivo de la ingeniería de tejidos. La mayoría de los materiales que se emplean hoy en la urdimbre son sintéticos, como el material biodegradable de las suturas, o naturales, como el colágeno o el alginato (substancia gelatinosa que se extrae de las algas). La ventaja de los materiales sintéticos reside en que se puede controlar su resistencia, su velocidad de degradación y su microestructura durante su producción; pero las células se adhieren con mayor facilidad a los materiales naturales.

Se busca ahora combinar lo mejor de ambas estrategias para diseñar nuevas generaciones de materiales con propiedades específicas. En esa





3. Urdimbre de polímeros biodegradables, en secuencia progresiva de ampliación (*de izquierda a derecha*). Se utiliza como base para la obtención de tejidos y órganos mediante ingeniería de tejidos. Se busca crear mejores materiales para esa malla, capaces de alcanzar las propiedades físicas y biológicas de los productos que se procesan.

línea, se preparan polímeros biodegradables con regiones biológicamente activas que remedan la matriz extracelular natural de un tejido. Uno de estos polímeros contiene la secuencia RGD de la fibronectina, una proteína de la matriz extracelular. Las siglas RGD remiten a los símbolos de los aminoácidos que la componen: arginina (R), glicina (G) y ácido aspártico (D). Es usual que muchos tipos de células se engarcen en la fibronectina a través de RGD. Por tanto, los polímeros que contienen esta sustancia podrían proporcionar un entorno más natural para las células en crecimiento.

También hay quien se propone producir polímeros conductores de la electricidad —que se podrían utilizar para hacer crecer nervios mediante ingeniería de tejidos— o polímeros que se aglutinen rápidamente. Estos polímeros de decantación pronta pueden servir en sustancias bioartificiales inyectables, como las que se podrían emplear en el relleno de un hueso roto.

El proceso de angiogénesis, o inducción del crecimiento de los vasos sanguíneos, será crucial para el sostén de muchos órganos obtenidos por ingeniería de tejidos; en particular, páncreas, hígados y riñones, que requieren un gran suministro sanguíneo. Se ha logrado estimular la angiogénesis en tejidos bioartificiales revistiendo la urdimbre polimérica con factores de crecimiento inductores de la formación de vasos. Habrá ahora que examinar cuáles son los mejores métodos para liberar los factores de crecimiento y controlar su actividad a fin de que los vasos se formen sólo en el momento y lugar donde se requieran.

Conviene desarrollar nuevos métodos de preservación de tejidos que aseguren su integridad en el transporte y durante el trasplante. No estaría de más fijarse en las técnicas dominadas en los trasplantes de órganos. Los cirujanos han aprendido que las lesiones de un órgano trasplantado se presentan, sobre todo, durante la reperfusión, momento en que el órgano se conecta a un suministro sanguíneo en el receptor. La reperfusión induce la formación de radicales libres de oxígeno, que horadan las membranas y matan las células. Para evitar los daños de la reperfusión, los cirujanos suelen añadir a la solución de preservación sustancias químicas que absorben los radicales libres. Así, será preciso encontrar moléculas más eficientes para proteger a los tejidos bioartificiales de las lesiones debidas a la reperfusión y de las isquémicas, que se producen cuando el riego sanguíneo es insuficiente. También se deben perfeccionar las técnicas de crioconservación para que los órganos y los tejidos puedan mantenerse congelados hasta que sean necesarios; los métodos que se emplean con las células deben desarrollarse aún más para que funcionen en tejidos de mayor tamaño.

Estamos seguros de que los científicos y las administraciones eliminarán todos los obstáculos descritos en este artículo y que en los próximos años se comercializarán diferentes productos obtenidos por ingeniería de tejidos. Aún quedan muchos retos por superar, pero algún día —quizá dentro de unos años— injertar a los pacientes tejidos y órganos obtenidos por ingeniería de tejidos podría resultar tan rutinario como la introducción hoy de un divertículo coronario (*bypass*).

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

TISSUE ENGINEERING. Robert Langer y Joseph P. Vacanti en *Science*, vol. 260, págs. 920-926; 14 de mayo, 1993.

ORGANOS ARTIFICIALES. Robert Langer y Joseph P. Vacanti en *Investigación y Ciencia*, n.º 230, págs. 64-67; noviembre, 1995.

AN ECONOMIC SURVEY OF THE EMERGING TISSUE ENGINEERING INDUSTRY. M. J. Lysaght, N. A. P. Nguy y K. Sullivan en *Tissue Engineering*, vol. 4, n.º 3, págs. 231-238; otoño, 1998.

Shawn Carlson

Detección de nubes "calientes"

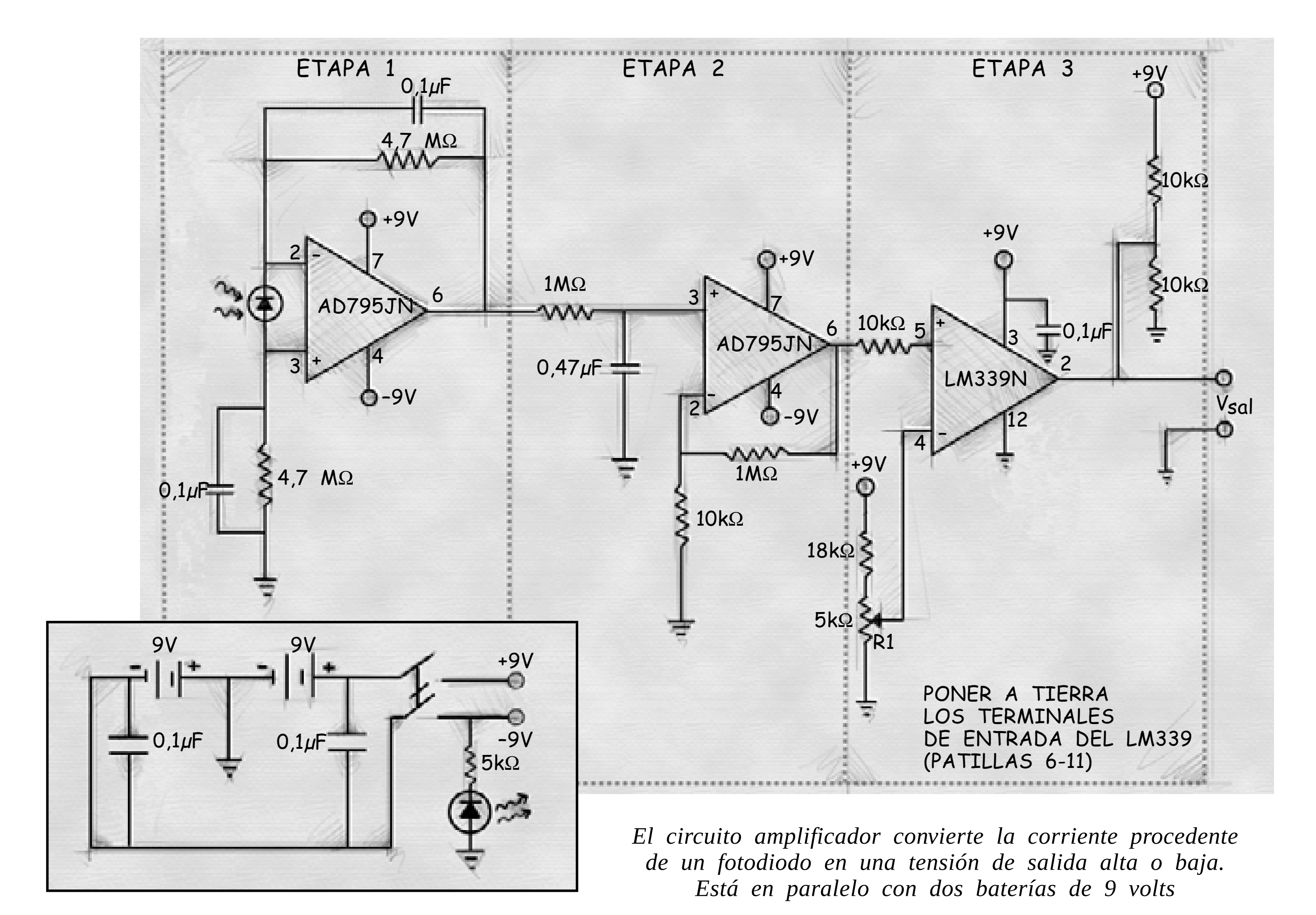
Monty Robson, piloto comercial, es un entusiasta de la ciencia que ha recaudado 50.000 dólares para un telescopio de calidad profesional destinado a un instituto de segunda enseñanza. Ese telescopio, totalmente automático, se conectará a Internet.

Como la lluvia y unos vientos excesivos pueden deteriorar el mejor telescopio, importa no perder de vista la meteorología en ningún momento. Estoy diseñando la estación meteorológica para ese telescopio. Compartiré con el lector mis ideas sobre construcción de un detector de nubes.

Por la noche vemos las nubes porque reflejan la luz. Pero es arduo construir un sensor meteorológico basado en las variaciones de la luminosidad de la luz visible, ya que la luminosidad de la luna también fluctúa. Un firmamento sin nubes con luna llena puede brillar más que un cielo nuboso sin luna. Por suerte, luna y nubes difieren en un aspecto crucial: la luna remite poca luz infrarroja hacia la superficie terrestre, mientras que las nubes difunden intensamente el infrarrojo. Por la noche, conforme baja la temperatura del aire, el suelo descarga su exceso de calor en forma de radiación infrarroja de unas nueve micras de longitud de onda. Si el firmamento está limpio, buena parte de esa energía escapará al espacio exterior. Pero una capa aborregada de vapor de agua condensado devuelve al suelo energía térmica. He aquí la causa de que, en igualdad de condiciones, las noches despejadas sean más frías que las nubladas.

La radiación reflejada puede observarse con un radiómetro infrarrojo, instrumento que genera una tensión eléctrica que aumenta con la intensidad de la luz infrarroja incidente sobre el mismo. Pero hay una dificultad. Ocurre que los fotones que emite la superficie terrestre son de una energía tan baja, que los sensores de silicio baratos, como son los fotodiodos, deben enfriarse con nitrógeno líquido para que la señal no se difumine en la agitación térmica de los átomos del detector.

Para obviar la manipulación criogénica podríamos aprovechar el emplazamiento urbano del telescopio. Las luces incandescentes, incluidas las domésticas y las viarias, despiden mucho más calor que el suelo; producen una radiación más energé-



El circuito amplificador convierte la corriente procedente de un fotodiodo en una tensión de salida alta o baja. Está en paralelo con dos baterías de 9 volts

tica. Si desde las nubes se difunden fotones procedentes de esas fuentes en cantidad suficiente, el efecto de esos fotones superaría al ruido interno de un fotodiodo que trabaje a la temperatura ambiente. Por ello me decidí a probar con un radiómetro no enfriado. Los primeros datos parecen prometedores, especialmente para nubes bajas y espesas.

Los fotodiodos de infrarrojo que se venden son muy sensibles a las longitudes de onda de 0,9 micras, o 900 nanómetros. Pero también captan la luz visible (longitudes de onda entre 400 y 700 nanómetros) y ésta debe eliminarse con filtros. Algunos fotodiodos, como el NTE3033, de Fry's Electronics, están encapsulados en un plástico opaco que bloquea la luz visible, pero no la infrarroja. Otros, como el SD3421, de Honeywell Micro Switch, requieren un filtro externo. Edmund Scientific vende un filtro circular de 25 mm de diámetro con la referencia H43948.

Tal como se emplea en este radiómetro, el fotodiodo transforma la intensidad fotónica en una corriente eléctrica muy débil, que luego debe convertirse en una tensión y amplificarse. Para el circuito, me decidí por el amplificador operacional AD795JN, fabricado por Analog Devices, que apenas produce un susurro de ruido electrónico. Puede experimentarse con amplificadores operacionales de menor calidad, como el TL082 que vende Radio Shack; pero los de siempre, como el 741, son excesivamente ruidosos.

La primera etapa del circuito da 10 milivolts por cada nanoampère generado por el fotodiodo. La segunda etapa vuelve a ampliar la señal, pero incrementa también el ruido generado por el circuito. Oportunamente, la señal que buscamos es de muy baja frecuencia, ya que el cielo nocturno presenta una luminosidad casi constante. Por tanto, el circuito puede suprimir el ruido con un filtro de paso bajo (compuesto de una resistencia y un condensador) sin afectar a la señal. El filtro bloquea las frecuencias superiores a 10 hertz, responsables de los dos tercios del ruido generado en este circuito por el AD795JN. (Los condensadores en paralelo de la primera etapa cumplen también esta función.) Globalmente la segunda etapa multiplica por 100 la salida de la primera a la vez que mantiene la salida de ruido en sólo algunas décimas de milivolt.

En oscuridad total, la etapa dos de mi prototipo dio una señal de 3 milivolts con fluctuaciones aleatorias de 0,3 milivolts aproximadamente. Al colocarlo en un cuarto de baño a oscuras y sin ventanas, y apuntando hacia la puerta con el telemando del televisor, la salida saltó a 300 milivolts.



El radiómetro infrarrojo dirige la luz procedente del firmamento hacia un fotodiodo, el cual la transduce en corriente eléctrica

En la tercera y última etapa se emplea un comparador, microcircuito que compara la salida con una tensión de referencia similar a la de un cielo sin nubes. El LM339, disponible en Radio Shack (referencia 276-1712), reúne cuatro comparadores por microcircuito, de los que aquí sólo necesitamos uno. El comparador transforma la señal analógica de la segunda etapa en una salida de dos estados para indicar nublado o despejado.

Para emplearlo como detector de nubes, hay que encerrar el circuito en una caja metálica a prueba de intemperie. Péguese pan de aluminio dentro de un embudo de plástico grande y móntese el fotodiodo junto al fondo. Tal bocina reflectora guía la luz cenital hacia el sensor y bloquea la radiación del suelo. Móntese la bocina de modo que apunte verticalmente. Con un cielo estrellado, la segunda etapa de mi instrumento dio una salida de unos 0,5 volts. Al aparecer nubes, ese valor aumentó hasta un poco más de un volt. No reaccionó a la luz lunar.

Para calibrar el instrumento, en una noche clara apúntese la bocina verticalmente y ajústese el potenciómetro R1 hasta que la tensión en la entrada negativa del comparador sea 0,2 volts mayor que la señal registrada en su entrada positiva. La salida de la tercera etapa será, entonces, de 0 volt aproximadamente. Al inclinar la bocina reflectora hacia una luz la lectura debe saltar a casi 5 volts. Ensáyese el detector en la primera noche nubosa. El circuito tiene que generar unos 0 volt con la bocina tapada y unos 5 volts cuando se exponga al cielo nuboso. Si es necesario, se reajustará R1. Los residentes en zonas urbanas y suburbanas podrán hallar un ajuste que distinga fiablemente entre cielos despejados y nublados. Con una interficie adecuada, esa señal podría alimentarse a un ordenador.

No se requieren especiales modificaciones para crear otros instrumentos útiles. Por ejemplo, si leemos la salida de la segunda etapa directamente en un voltímetro digital, tendremos un fotómetro de infrarrojo próximo. Puesto que un objeto que pase por delante altera la cantidad de luz infrarroja que llega al sensor, el dispositivo sirve de detector de movimientos. Sustituyendo el fotodiodo infrarrojo por otro más sensible al espectro óptico resulta un radiómetro de luz visible, capaz de hacer cosas tales como medir la contaminación luminosa y la radiación energética de organismos luminiscentes.

Para más información acerca de éste y otros proyectos expuestos en esta sección, compruebe la página Web de la Society for Amateur Scientists en web2.thesphere.com/ SAS/ WebX.cgi.

JUEGOS MATEMÁTICOS

Ian Stewart

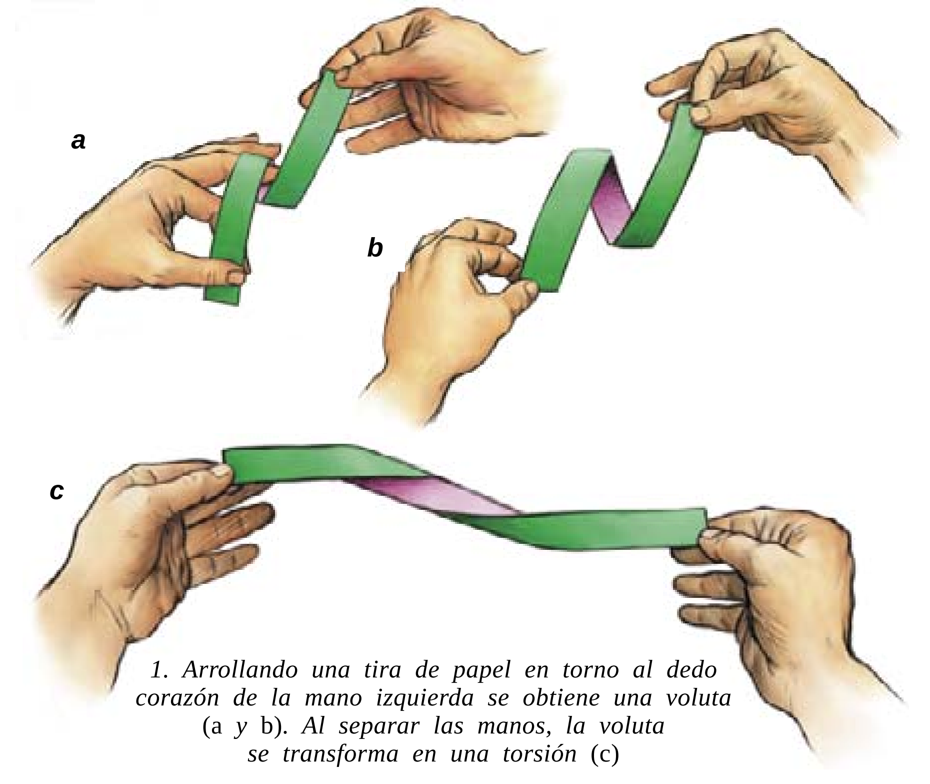
¡Retorcida topología!

¿Por qué está siempre retorcido el cordón del teléfono? Al instalar el aparato, el cordón pende con pulcritud y elegancia. Pero con el paso de las semanas, el cordón se va enmarañando y retorciendo. Es lo que ocurre con una cinta elástica si la sostenemos, floja, entre los dedos pulgar e índice de cada mano y hacemos rodar los dedos. También se puede tomar un trozo de calabrote entre los dedos y hacer rodar los extremos. Este fenómeno de superenrollamiento lo experimentan los cables submarinos y la doble hélice del ADN.

Conozco la causa del superenrollamiento del cable telefónico de mi casa. Es el mismo mecanismo general responsable de que la cinta elástica y el trozo de calabrote se arrollen sobre sí mismos de esa forma característica. Cuando suena el teléfono, lo descuelgo con la mano derecha; al acercarlo a la cara lo hago girar unos 90 grados. Durante la conversación suelo cambiarlo de mano y, al hacerlo, le imparto un giro de otros 180 grados más. Al terminar uso la mano izquierda para volver a colgarlo en la pared. Cada vez que uso el teléfono, imprimo al cordón un giro completo de 360 grados, siempre en la misma dirección.

Si mantuviera el teléfono en la mano derecha, al colgar el receptor desharía la torsión que había impartido al cordón. Pero la transferencia de una a otra mano deja sellada su suerte. Lo mismo les ocurre al cable eléctrico de mis herramientas de jardinería. Después de utilizarlos suelo enrollar el cable sobre el hombro como si fuera una cuerda de montañero. Con el tiempo, el cable se va retorciendo más y más en toda su longitud. Las vueltas de arrollamiento se están convirtiendo en vueltas de torsión. ¿Por qué?

La rama de las matemáticas que organiza nuestros razonamientos sobre esta clase de problemas es la topología, la "geometría de la lámina elástica", el estudio de las transformaciones continuas. En topología se distinguen dos formas de generar un bucle con una cinta plana: torsiones y volutas. Para ver la diferencia, conviene preparar una tira de papel fuerte, de unos veinte centímetros y de un dedo de ancho. Mejor que sus caras sean distinguibles; colorearemos una en verde y la otra en lila.

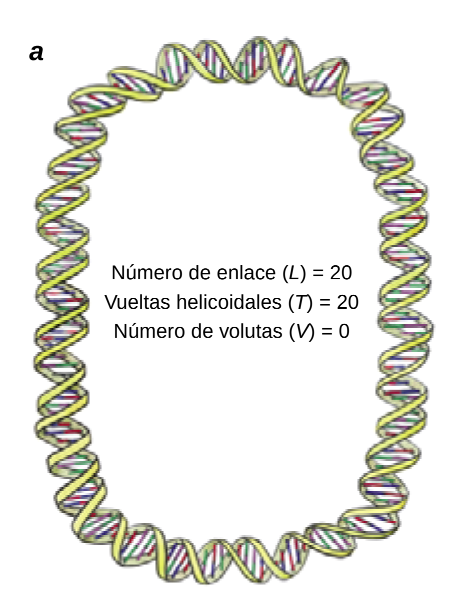


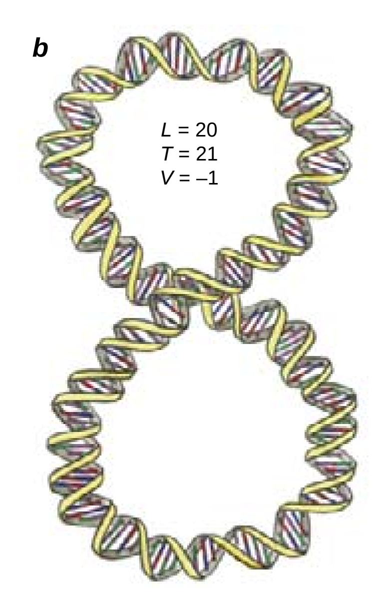
1. Arrollando una tira de papel en torno al dedo corazón de la mano izquierda se obtiene una voluta (a *y* b). *Al separar las manos, la voluta se transforma en una torsión* (c)

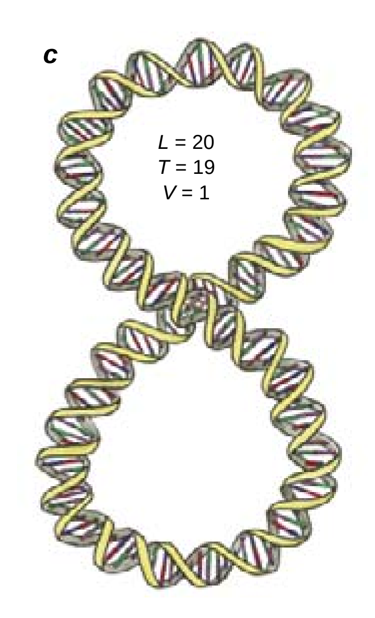
Mantengamos la cinta plana y apuntando directamente hacia afuera, sujetando entre el pulgar y el índice de la mano izquierda el extremo más cercano al cuerpo y el extremo más alejado. Desplacemos la mano derecha con la intención de arrollar un bucle de la cinta en torno al dedo corazón de la mano izquierda. Retiremos el dedo corazón, dejando un bucle libre. Acabamos de insertar una voluta en la cinta. Pero si ahora separamos lentamente las manos, la cinta se deforma, convertida en una "torsión". Se logra el mismo efecto manteniendo la cinta plana sobre el pecho, sosteniendo fijo el extremo izquierdo y retorciendo 360 grados el derecho. La voluta, deformada topológicamente, se transforma en torsión.

Volutas y torsiones tienen orientación: pueden ser "positivas" o "negativas". En cuanto hayamos decidido que una determinada voluta o torsión es positiva, las concordantes con la imagen reflejada en un espejo serán negativas. Lo más fácil es declarar que la voluta de la ilustración es positiva, mientras que la torsión es negativa. Esta elección origina la sencilla ecuación $T + V = 0$, siendo T el número de torsiones y V el de volutas. Si arrolla la tira de papel dos veces en torno al dedo corazón izquierdo, le estará impartiendo dos volutas positivas: si separamos las manos, las volutas se convertirán en dos torsiones negativas. Si experimentamos con tres o cuatro volutas, descubriremos que cualquier número dado de volutas positivas puede ser convertido en igual número de torsiones negativas.

Podemos observar el mismo fenómeno al retorcer un trozo de cordón liso normal. Se puede llevar el control de la forma en que el cordel se superenrolla imaginando que por su eje corre una cinta plana. Cuando se retuerce un extremo de la cuerda, la cinta se retuerce también, y el número de torsiones de la cinta será igual al número de vueltas completas que se le impriman a la cuerda. Si mantenemos tensa la cuerda, sólo







2. Un bucle cerrado de ADN ha de obedecer a la fórmula $L = T + V$*, esté relajada la molécula de ADN* (a) *o superenrollada* (b *y* c)

cabrá retorcerla; si acercamos los extremos, la cuerda forma bucles y aparece el superenrollamiento.

La razón de que la cuerda prefiera crear volutas se debe a su leve elasticidad. Aunque puede doblarse, se engendra en ella una fuerza de recuperación cuando se dobla. Cuanto más se la dobla, tanto mayor es la fuerza con que trata de enderezarse. De la preferencia por las volutas se ocupó en 1833 Alfred G. Greenhill, quien demostró que una forma involuta tiene menos energía elástica que la correspondiente en torsión. Otro tanto vale para las cintas de papel, como se puede confirmar experimentalmente: a menos que se imparta energía manteniendo tensa la cinta, ésta prefiere engendrar volutas. Greenhill demostró que, si una varilla infinitamente larga es sometida a torsión mediante fuerzas "en el infinito", se comba y adopta forma helicoidal. D. M. Stump, K. E. Gates y W. B. Fraser analizaron la teoría de elasticidad de una varilla valiéndose de hipótesis de modelización más realistas. Hallaron fórmulas específicas para la forma exacta del superenrollamiento, que son particularmente útiles para los ingenieros que tienden cables submarinos.

La situación correspondiente al cordón del teléfono es, en principio, más complicada, porque la forma inicial del cordón ya es helicoidal. No obstante, también un cordón helicoidal convierte torsiones en volutas, lo mismo que un cordón liso, al menos, si no se permite que sus propias espiras se deshagan. (Se producen también curiosas anomalías en el cordón telefónico allí donde las espiras no se acomodan debidamente.) Podemos imaginar, entretejida entre las espiras helicoidales del cable una larga cinta plana; al retorcerse el cable, también lo hará ese cordón, y con él, la cinta.

El material hereditario, la molécula de ADN, forma otra hélice. Con mayor precisión, una doble hélice. En ella, dos filamentos helicoidales se enroscan y dan vueltas uno en torno al otro. Los biólogos han de comprender la geometría de la doble hélice de ADN en múltiples situaciones, y han observado que también ésta experimenta superenrollamiento, con transiciones de volutas a torsiones. Para la interpretación de las fotografías de los bucles de ADN es importante comprender estas transiciones. Además, el ADN y el cable del teléfono pueden hacer algo imposible para el cordón liso: formar o deshacer sus espiras helicoidales. Tal vez baste una sola propiedad topológica del ADN para dar una idea de las teorías que biólogos y topólogos están concibiendo. Esta propiedad concierne a 3 características de un bucle cerrado de ADN:

El número de enlace L, que es número de veces que uno de los filamentos se cruza con el otro al extender la molécula sobre un plano;

El número de torsión T, que es el de vueltas helicoidales del ADN;

El número de volutas V, que mide la magnitud del superenrollamiento.

La fórmula fundamental es $L = T + V$, que generaliza la dada ya para una cinta plana, $T + V = 0$. Los bordes de la cinta plana no están conectados, por lo que $L = 0$ en ese caso. Para un bucle de ADN dado, L es fijo; cabe intercambiar volutas por torsiones, y viceversa. En la figura 2 se puede apreciar cómo opera la fórmula en un bucle de ADN con número de enlace igual a 20.

Acuse de recibo

Ha sido mucha la correspondencia sobre los algoritmos de repartición de tartas mencionados en el artículo "¡Te ha tocado más que a mí!" [febrero de 1999]. Saman Majd apaciguó mis dudas sobre los algoritmos de cuchillo móvil. En ellos, uno o varios cuchillos se van desplazando lentamente a través de la tarta, y los jugadores han de decir cuándo se dan por satisfechos con la pieza que va a ser cortada. Me preocupaba el tiempo de reacción. La idea de Majd es que, en lugar del cuchillo móvil, los jugadores hagan marcas sobre la tarta (o en un modelo a escala). Se empieza, primero, eligiendo una dirección (la norte-sur, sea por caso) y se le pide después, por turno, a cada uno de los n jugadores que tracen sobre la tarta una línea norte-sur lo más occidental posible. (Es decir, la línea estaría donde ellos estimen que el "valor" de la rebanada situada a la izquierda es $1/n$.) El jugador que sitúe su marca más al oeste ha de cortar por ella y abandonar la partida.

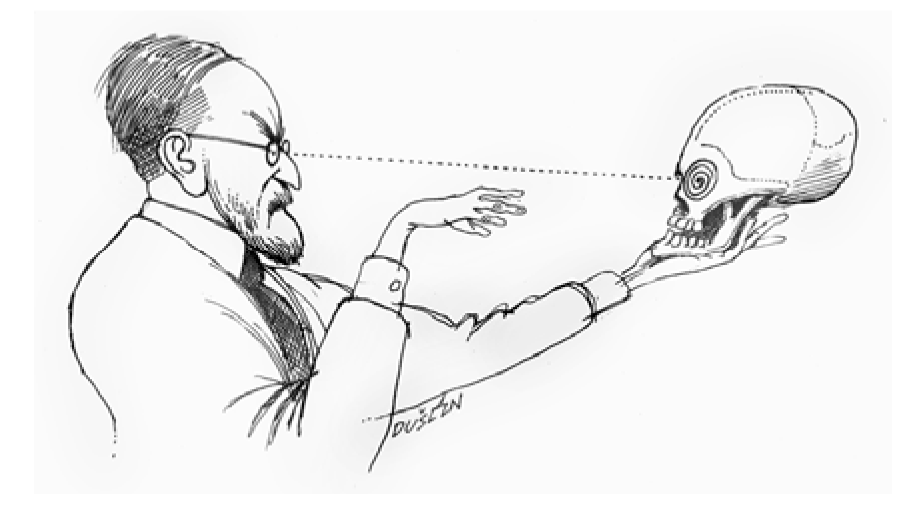
Se continúa ahora con este mismo procedimiento general. La ordenación de los cortes en la dirección este-oeste hace las funciones del tiempo, y la misma idea puede aplicarse a todos los métodos de cuchillo móvil. ¡Retiro mis reticencias!

—I.S.

James Burke

Zzzzzzz

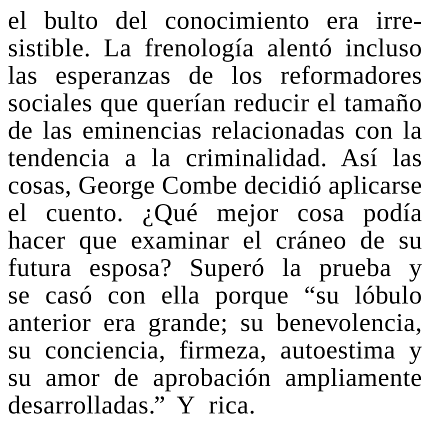
Un brote reciente de histeria contra un hipnotizador del espectáculo, cuyos demandantes le acusaban de haberles causado angustia persistente, me ha recordado cómo empezó todo. Me refiero a la histeria. En 1880, Joseph Breuer, eminente médico vienés, comenzó a tratar a la señora Bertha Pappenheim, de lo que él consideraba histeria (síntomas: estrabismo convergente, alteraciones de la visión, parálisis, contracturas en brazos y piernas), con una técnica radicalmente nueva, del tipo "míreme fijamente a los ojos". El tratamiento resultó tan eficaz, que junto con su colaborador fundó la entera ciencia del psicoanálisis. Gracias a ella el colega de Breuer se hizo famosísimo. Sólo diré que respondía al nombre de Sigmund.



Freud se trasladó después a París para hablar del tema a todo el que estuviera interesado, lo que no era caso de su profesor, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot (alias el "Napoleón de la neurosis" por la manera en que guardaba una mano bajo su abrigo cuando argumentaba y por su personalidad egocéntrica e histriónica). Charcot estaba demasiado ocupado intentando persuadir al mundo de que, en lo que se refería al cerebro, lo mental era realmente físico. En aquel tiempo, el cerebro se consideraba el sistema "más avanzado" del organismo, por su control del sistema nervioso, y se le suponía detrás de todas las enfermedades. Desde los griegos persistía la idea de que cierto tipo de fluido mágico corría por los nervios, uniendo zonas del cerebro diferentes con distintas partes del cuerpo. Supremacía de la mente sobre la materia, se podría decir.

Hacia 1820 Kasper Spurtsheim y Joseph Gall, dos médicos vieneses... (pero ¿qué ocurría en Viena?) dieron con una variación sobre el mismo tema. Su idea partía de la división del cerebro en treinta y siete órganos, cada uno de ellos con control sobre una característica específica de la personalidad. Cuanto más desarrollado estaba uno de estos centros de control en el cerebro, tanto mayor era y tanto más sobresalía en el cráneo (un bulto grande detrás de la oreja izquierda significaba que su portador era un buen amante, por si el lector lo quiere comprobar). En 1815 Spurtsheim había impartido clases en Edimburgo sobre asuntos de materia gris e inspiró a George y Andrew Combe la fundación de la Sociedad Frenológica.

La frenología tuvo un éxito instantáneo (en la reina Victoria, entre otros) porque, una vez hallada la eminencia en la que se estaba interesado, tal vez se podían realizar ejercicios para aumentarla. En el caldo de cultivo de la autosuperación de mediados del siglo xix, la posibilidad de aumentar el bulto del conocimiento era irresistible. La frenología alentó incluso las esperanzas de los reformadores sociales que querían reducir el tamaño de las eminencias relacionadas con la tendencia a la criminalidad. Así las cosas, George Combe decidió aplicarse el cuento. ¿Qué mejor cosa podía hacer que examinar el cráneo de su futura esposa? Superó la prueba y se casó con ella porque "su lóbulo anterior era grande; su benevolencia, su conciencia, firmeza, autoestima y su amor de aprobación ampliamente desarrolladas." Y rica.



La moda craneal se impuso incluso entre los hombres de negocios, como Henry Maudslay. Inventor de un torno para fabricar tornillos, ingenio sin el que la Revolución Industrial podría no haberse producido, recomendaba a todos los mozos que inspeccionaran el cráneo de sus amadas. Tanto apreciaba la cuantificación, que inventó también una máquina con la que se podía medir con la precisión de milésimas de milímetro. Uno de los pupilos de Maudslay fue Richard Roberts, prófugo durante la guerra napoleónica y a quien ya he mencionado en otra ocasión por su invención de una máquina con que se hicieron de forma automática los agujeros para los remaches del puente Britannia y del vapor *Great Eastern*.

Al principio de su carrera, Roberts había trabajado como modelista para John Wilkinson, hombre de hierro que fundó uno de los primeros altos hornos. Wilkinson sustituyó el carbón vegetal por hulla para alimentar la fundición y empezó a producir lingotes de hierro a toneladas. Hacia 1770 inventó *otra* de esas cosas sin las cuales tal vez no hubiera habido una revolución industrial: una máquina de barrenar cañones. A pesar de las poco amistosas relaciones anglofrancesas, pasó de contrabando la técnica al otro lado del Canal de la Mancha, donde los franceses la emplearon para fabricar cañones que luego enviarían a los EE.UU. con otro tipo de revolución en mente. Mientras tanto, James Watt supo apreciar que la máquina de Wilkinson podía perforar los cilindros con precisión suficiente

para que su nueva máquina fuera hermética al vapor.

Wilkinson se hizo lo bastante rico con todo ello. Quiso que lo enterraran en un ataúd de hierro (tras tres intentos antes de dar con el tamaño apropiado). También le dio para subvencionar el equipo de experimentación y el tiempo invertido del marido de su hermana, un preste reformado transformado en científico. A Joseph Priestley, ése era su nombre, le tocó la lotería cuando se mudó con su esposa a Leeds, al inmueble vecino de una cervecería. En esas circunstancias es difícil que el dióxido de carbono pase inadvertido. Priestley se lo echó al agua e inventó la soda. En aras de la justicia completemos la información: descubrió el oxígeno, escribió un libro definitivo sobre electricidad y se hizo amigo de todos los científicos importantes de la época, incluido Ben Franklin. Esta última relación no era del todo del gusto de una plebe patriotera que en 1794 incendió su laboratorio y le forzó a zarpar para América.

Otro de los que proporcionaron equipo a Priestley (y miembro de la Sociedad Lunar, un grupo de innovadores y librepensadores que se reunían cada luna llena, cuando los caminos nocturnos eran más seguros) fue el alfarero Josiah Wedgwood, conocido entre los exquisitos de la cerámica. Wedgwood amasó una fortuna con "la vajilla de la Reina", que diseñó. La tenía todo aquel que quería ser alguien en sociedad. Se vendieron por miles, incluida la que llegó a manos de la emperatriz de Rusia. Puso lo neoclásico de moda al inspirarse en el estilo de los jarrones, estatuas, pedestales y frontones (y todo con lo que pudo arramblar) "recogido" en Pompeya y sus alrededores por un coleccionista de antigüedades amigo de Wedgwood, Sir William Hamilton. Enviado extraordinario a la corte de Nápoles, se dejaba caer de vez en cuando por las reuniones de los Lunáticos.

Otro Lunático fue Erasmus Darwin, conocido dipsómano que rechazó la oferta de Jorge III de una plaza de médico real. La mayor de las hijas de Wedgwood casó con el hijo de Darwin para ser madre de Charles Darwin. Tenía éste un primo llamado Francis Galton, gran estadístico, del que se cree que alcanzaba un coeficiente intelectual de 200. En una ocasión, Galton llevó a cabo un estudio sobre la efectividad de la oración y otro sobre el peso de tres generaciones de aristócratas británicos. (¿Quién dijo que el coeficiente intelectual no lo es todo?) Galton tal vez sea más recordado por haber acuñado el término "eugenesia". Fue un miembro entusiasta y secretario general de la Asociación Británica para el Avance de la Ciencia.

En 1853, uno de los asistentes regulares de la asociación, James Braid, escribió un artículo con un apéndice titulado "Movimiento en la mesa e invocación de espíritus". Como parte de sus investigaciones en terapia mental, trance y magnetismo animal, descubrió la inducción de "un estado particular de mente y cuerpo", cosa que reputaba buena para la salud. Joseph Breuer estaría un día de acuerdo. Braid bautizó su truco "hipnotismo". He de terminar. Me pesan los párpados.

Morfogénesis

Y reproducción

LES MODÈLES DU VIVANT DE DESCARTES À LEIBNIZ, por François Duchesnau. Vrin; París, 1998. **THE LIFE SCIENCES IN EIGHTEENTH CENTURY FRENCH THOUGHT**, por Jacques Roger. Edición inglesa preparada por Keith R. Benson y traducción de Robert Ellrich. Stanford University Press; Stanford, 1997.

ART FORMS IN NATURE. THE PRINTS OF ERNST HAECKEL. Con la colaboración de Olaf Breidbach, Irenäeus Eibl-Eibesfedlt y Richard Hartmann. Prestel; Munich, 1998. **DEVELOPMENTAL BIOLOGY IN RUSSIA**. Edición preparada por Alexander T. Mikhailov y Sergei G. Vassetzky (The International Journal of Developmental Biology. vol. 41. n.º 6, 1997). **HANS SPEMANN, 1869-1941. EXPERIMENTELLE FORSCHUNG IM SPANNUNGSFELD VON EMPIRIE UND THEORIE**, por Peter E. Fässler. Springer; Berlín, 1997.

THE ART OF GENES. HOW ORGANISMS MAKE THEMSELVES, por Enrico Coen. Oxford University Press; Oxford, 1999. **MASTER CONTROL GENES IN DEVELOPMENT AND EVOLUTION: THE HOMEOBOX STORY**, por Walter J. Gehring. Yale University Press; New Haven, 1998. **MORPHOGENESIS: CELLULAR INTERACTIONS**. Dirigido por Raul Fleischmajer, Rupert Timbl y Zena Werb. The New York Academy of Sciences; Nueva York, 1998.

Los fenómenos de la generación y el desarrollo embrionario constituyen la piedra de toque de las teorías sobre el ser vivo. Desde Hipócrates y Aristóteles, vida y reproducción se imbrican y autodefinen. No fue por casualidad que el pensamiento biológico de la revolución científica girara en torno a estos problemas de profunda implicación filosófica, como han puesto de relieve cuantos han abordado tema y período, desde Jacques Roger en *Les sciences de la vie dans la pensée française du XVIII siècle. La génération des animaux de Descartes à l'Enciclopédie*, de cuya versión americana nos hacemos eco, hasta el recentísimo *Les modèles du vivant de Descartes à Leibniz*, de François Duchesnau.

¿Es el desarrollo un despliegue de lo preexistente o van apareciendo los órganos poco a poco? En pro de la preexistencia, Fabrici d'Acquapendente apela a un criterio de coherencia funcional. Desde el tercer día, el corazón del embrión de pollo comienza a latir. De ello infiere que el hígado está ya formado, aunque sea imperceptible, pues de acuerdo con la fisiología galénica los órganos que dispensan las funciones vegetativas deben producirse y formarse antes que los órganos que dispensan las funciones sensitivas y motoras. Habría desde la concepción un boceto general, que compendiaría las partes esenciales del pollo.

William Harvey, afín a la doctrina aristotélica, aboga por la epigénesis, por la formación sucesiva de las estructuras del embrión. En las *Exercitationes anatomicae de generatione animalium* (1651), expone el resultado de sus observaciones sobre la generación de ovíparos y vivíparos. La hembra infunde en el huevo sin fecundar una suerte de alma vegetativa que le permite persistir y nutrirse. Luego, por influencia de la semilla masculina, se produce la fecundación.

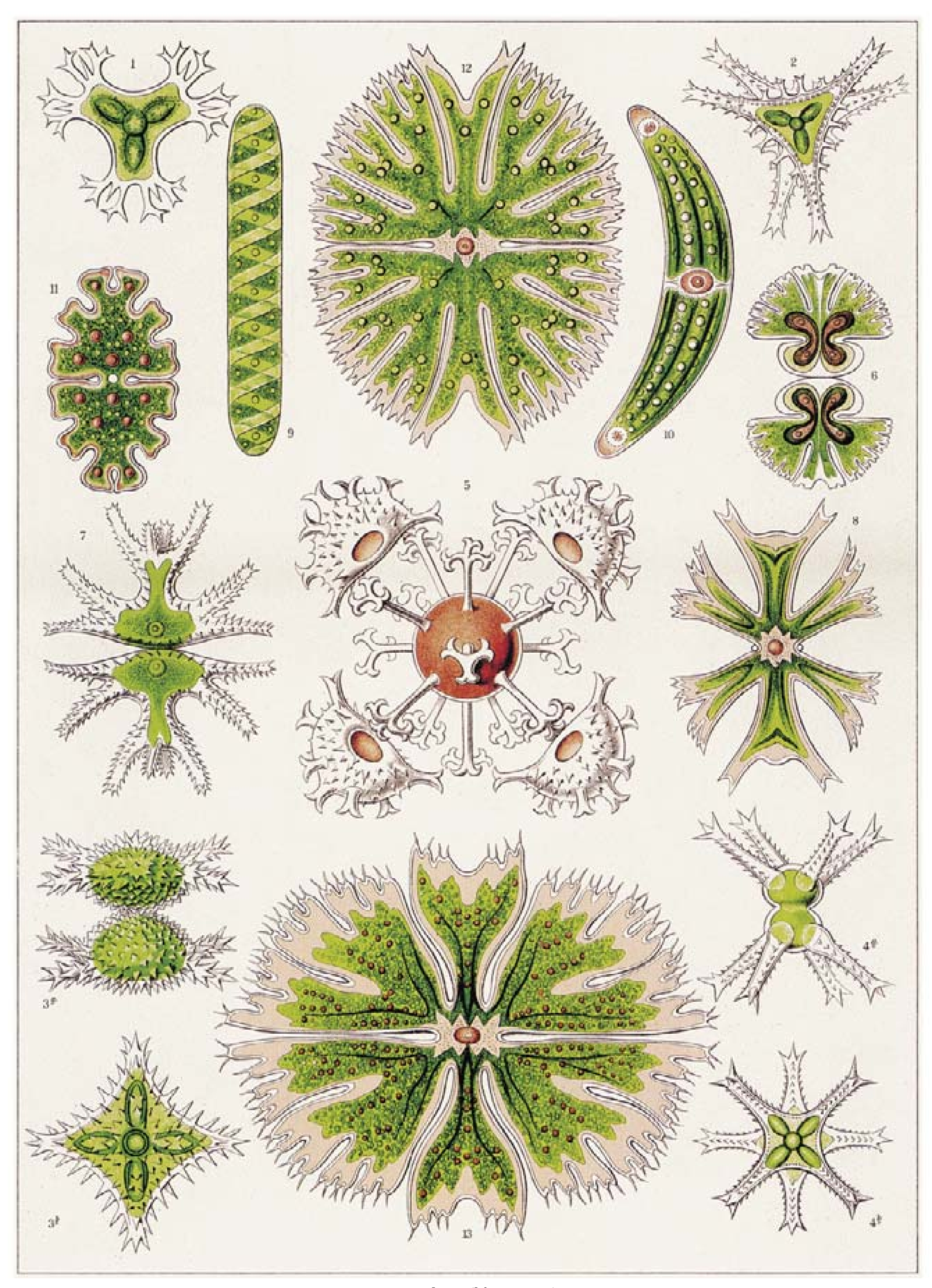
Descartes propugna un modelo de epigénesis mecanicista y acepta la mezcla de "semillas" procedentes de los dos sexos. Retoma la vieja tesis hipocrática del *defluxus*, según la cual en la generación se mezclarían partículas emanadas de los principales órganos de los progenitores. Tras el corazón, que ejercería la función de *primum movens*, van apareciendo cerebro, pulmón, hígado, etc., así como los vasos en redes circulares que los enlazan para formar sistemas cada vez más integrados.

Adversario resuelto de la metafísica cartesiana, Pierre Gassendi instaura una filosofía empirista fundada en la hipótesis corpuscular. Aborda la generación espontánea siguiendo el modelo de la cristalización mineral y de la vegetación. Plantas y cristales requieren una fuerza seminal especial para asegurar su producción y reproducción siguiendo el orden de una constitución uniforme. *A fortiori*, también los animales, que reclaman un grado netamente superior de organización. En la semilla confluyen los exudados de cada órgano; por eso reproduce el conjunto de caracteres. La semilla contendría el animal en esquema, listo para su despliegue ulterior.

Entre 1660 y 1680 se producen dos descubrimientos extraordinarios: el de los óvulos en hembras vivíparas, fundamento de la doctrina ovista, y el de los espermatozoides, base de la tesis animalculista. En 1667 Steno habla de los "testículos de la hembra" de los vivíparos, a imagen de los ovarios de los ovíparos. Reinier De Graaf y Johan Van Horne precisan en 1668 la equiparación entre el ovario de las hembras ovíparas y las vesículas ováricas de las hembras vivíparas. Las vesículas ováricas serían reservorios de la "semilla" femenina que, una vez segregada, alcanzaría el útero por los trompas de Falopio. Las vesículas ováricas se asimilan a huevos reales que se desprenden de los ovarios, envolviendo, tras la fecundación, el crecimiento del embrión en el útero. El ovismo se afianza, durante decenios, en la interpretación de la generación animal y vegetal.

El dogma de la preexistencia apareció en 1669 con la publicación de la *Historia insectorum generalis, ofte Algemene Verhandelung van de Bloedeloose Dierkens*, de Jan Swammerdam. Examinando pupas y larvas, concluía que los insectos no acometían la metamorfosis. "Si levantamos la piel externa de una oruga, veremos enteramente formada la mariposa." Swammerdam añadía que el germen preexistente estaba en el huevo, que los huevos humanos procedían de Eva y que, una vez agotados, se acabaría la raza humana.

La teoría de la preexistencia de los gérmenes invadió el pensamiento biológico de finales del siglo XVII, perduró a lo largo del siglo XVIII y murió lentamente en el XIX. No es lo mismo *preformación* del germen que su *preexistencia*. La doctrina de la preexistencia de los gérmenes coincidía parcialmente con la teoría



Desmidiea (lámina 24)

de la preformación. Igual que ésta, afirmaba la teoría de los gérmenes que los seres vivos existían ya cabales en la semilla o semen. Pero la doctrina de la preexistencia añadía que el germen contenido en el semen o semilla no era producido por el progenitor masculino, sino que había sido creado en el comienzo del mundo.

Con la observación de los animálculos espermáticos, también llamados vermes o espermatozoides, por Antoni van Leeuwenhoek toma cuerpo la hipótesis animalculista. Para Nicolas Hartsoeker y George Garden, si el embrión estaba preformado en el espermatozoide, sólo puede desarrollarse por una fecundación realizada tras la penetración en el huevo. Mientras que el ovismo se había ido fraguando poco a poco, el descubrimiento de los vermes espermáticos fue repentino e inesperado. En 1686 y 1687 aparecieron, en holandés y latín, respectivamente, la primera colección de las cartas de Leeuwenhoek.

Ovismo, animalculismo y teoría de los gérmenes preexistentes ocupará el centro de las especulaciones biológicas hasta mediados del XVIII. Adscrito a la corriente ovista, Fontenelle podía manifestar en 1701 que "el sistema relativo a la generación del hombre a través del óvulo es algo comúnmente aceptado hoy". Antonio Vallisneri en 1711 situaba el ovismo entre los grandes descubrimientos. El principal argumento del ovismo fue la fuerza de la analogía con plantas e insectos. Todas las plantas existen por huevos (semillas); todos los animales ovíparos deben su ser a los huevos; parece, pues, verosímil que también los vivíparos.

Contra la doctrina animalculista se esgrimieron sólidas objeciones. Argüía Lister en 1698: si los animálculos nacían, crecían y se multiplicaban, contarían con un desarrollo específico desde el nacimiento hasta el estado adulto. Ahora bien los animálculos que devenían hombres tenían un segundo desarrollo: el embrión humano. La idea de un doble desarrollo resultaba absurda. Tras la muerte de Leeuwenhoek en 1723, el animalculismo vegetó.

Los problemas de la teoría de la preexistencia empezaron cuando se cuestionó su carácter filosófico y hubo que explicar el problema de la herencia y de los híbridos. Si los padres no eran responsables de la formación de los seres que habían existido desde el comienzo de los siglos, ¿cómo se asemejaba a ellos la descendencia? Maupertuis restableció el principio de la epigénesis y devuelve la generación al dominio de las causas segundas, fuera del terreno filosófico. Nada más conforme a los sentidos y la razón que admitir que el embrión se formaba con el concurso de ambos progenitores. La epigénesis permitía, más aún requería, el estudio de la herencia y del entorno (*milieu*).

Maupertuis aceptaba que la epigénesis trascendía el poder del mecanicismo. Al añadir unas "fuerzas penetrantes" a su "molde interior", Buffon creyó haber acertado con la clave de la singularidad de la morfogénesis. Pero lo de "molde interior" no era más que una imagen y las "fuerzas penetrantes", puro humo verbal. No dudó, sin embargo, en aceptar que la congregación de partículas inertes bastaba para que adviniera la vida, siempre que se atuvieran a cierto orden. Más tarde, Buffon derivaría sus moléculas orgánicas de una reacción química. La epigénesis se había convertido en transformación, en organización progresiva de la materia por medio de un germen vivo.

El curso cambió en el siglo XIX. Desempeñó un papel decisivo la Academia de Ciencias de San Petersburgo. Hasta ese centro liminar de la investigación embriológica se retrotraen los editores de *Developmental Biology in Russia* para fechar el nacimiento de la nueva ciencia. Christian Heinrich Pander y Karl Ernst von Baer trabajaron largos años vinculados a la institución en un tiempo en que primaba el enfoque morfológico y microanatómico de los procesos.



Karl Ernst von Baer (1792-1876)



Christian Heinrich Pander (1794-1865)

Pander pergeñó la formación del pollo a partir de hojas de tejido embrionario, las hojas germinales. Adelantó que las paredes de las cavidades se formaban de la capa serosa, en tanto que el canal digestivo, el mesenterio y los vasos sanguíneos procedían de capas mucosas y vasculares, respectivamente.

K. E. von Baer desarrolló las ideas de Pander sobre las capas germinales, cuya trayectoria embrionaria investigó. Demostró en particular que la capa "cutánea" se transformaba en la epidermis y en el sistema nervioso central; de la capa "muscular" procedían músculos, esqueleto y tejidos de sostén; la capa "vascular" originaba vasos sanguíneos y mesenterios; y el tapiz interno del tracto digestivo se desarrollaba a partir de la capa "mucosa".

Al estudiar los embriones de pollo, descubrió el "notocordio". Teórico vigoroso, buscó las regularidades en los procesos. Apreció que los rasgos genéricos aparecían antes que los específicos, que los embriones de una especie no atravesaban estadios "específicos del adulto" de otros animales inferiores, sino que se apartaban de éstos conforme progresaba su configuración. El embrión de una "forma" animal superior nunca es igual al de otra "forma" animal adulta, sino próximo a otro embrión precoz (ley de la similaridad embrionaria).

La embriología se puso al servicio de la evolución con Ernst Haeckel, pugnaz defensor de la doctrina de Darwin. Bajo su dermis polemista, se escondía un pulcro sistemático. Aprehende en los radiolarios pautas



Alexandr Onufrievitch Kowalevsky (1840-1901)

complejas de simetría cristalina. A los siete años del *Origen de las especies*, se embarca en la clasificación del mundo vivo en razón de morfología, para crear una estereometría orgánica. Esa clasificación había de reflejar la complejidad progresiva adquirida en el curso de la evolución. Las formas emergentes entrañan la historia del pasado, subsumida en la "ley biogenética", según la cual el desarrollo del individuo (ontogenia) recapitula el desarrollo evolutivo de su especie (filogenia).

Baer rechazó la recapitulación haeckeliana. Sólo reconoce cierta similaridad entre los embriones tempranos de grupos diferentes. Ello no ha sido óbice para que la ley de la recapitulación se transmitiera, durante un siglo, de manual en manual. Por fin, en septiembre de 1997 salió a la luz el fraude de los embriones de Haeckel. De acuerdo con la denuncia, los dibujos de embriones no reflejaban la realidad observada, sino que Haeckel añadió o quitó de intento rasgos; para resaltar semejanzas entre especies forzó incluso la escala.

Haeckel no logró aportar una prueba convincente y general del proceso evolutivo, ni de los mecanismos implicados. Para él, la perfección y diferenciación estructural en una sucesión de formas de complejidad en aumento era el criterio básico para establecer los linajes. Y ése es uno de los fines de *Kunstformen der Natur*, las *Art Forms in Nature. The Prints of Ernst Haeckel*, que traemos a colación. Las láminas ilustran la noción de estereometría orgánica. En la estampa donde yuxtapone las formas larvarias de equinodermos actuales con equinodermos fósiles justifica la ley biogenética.

Supo Alexander Onufrievitch Kowalevsky enderezar el camino de la embriología a la filogenia. En su tiempo, la posición sistemática de los tunicados, incierta, basculaba entre los moluscos y los anélidos. Al estudiar el desarrollo de las ascidias, Kowalevsky detectó larvas nadadoras con cola similares a renacuajos. Tras su instalación en el substrato, las ascidias sufrían metamorfosis: la cola se retraía y terminaba por degenerar; luego se formaban los adultos a partir de la parte troncal. Descubrió que las larvas de los tunicados formaban las estructuras axiales corporales (notocordio, tubo neural, etc.) de una manera propia de los animales cordados. De todo ello infirió que los tunicados se parecían a los cordados primitivos.

I. I. Metchnikoff, en línea con von Baer, sugería que la evolución de los organismos pluricelulares podría realizarse mediante cambios en su desarrollo embrionario. En su opinión, los antepasados de los Metazoos serían protozoos primitivos capacitados para envolver y digerir sustancias orgánicas. La digestión intracelular apareció antes que la extracelular. En esponjas y estrellas de mar, detectó el estadio en que los embriones constaban de dos capas germinales, la externa de recubrimiento y la interna ("parénquima").

El primer centro ruso que se convirtió en punto focal de investigación en los mecanismos genéticos de la ontogénesis se inauguró en Moscú en 1917. Fue el Instituto de Biología Experimental. Su director, N. K. Koltsov, creó en su entorno una escuela muy potente. N. V. Timofeev-Ressovskii, discípulo suyo, demostró que el genotipo se comportaba como un sistema integral y realzó la influencia de la temperatura sobre las manifestaciones fenotípicas. En el círculo de Timofeev-Ressovskii se fraguaron los conceptos de "expresividad génica" y "penetración del gen". Estudiando la mutación *vti* se describieron numerosos casos de coincidencia y no coincidencia en la manifestación de diferentes rasgos bilaterales, un problema en cuya resolución intervino B. L. Astaurov.

P. F. Rokitskii demostró que el desarrollo de un carácter individual de *Drosophila* estaba controlado por muchos genes y que el efecto del gen en segmentos diversos tenía una significación fenotípica diferente. La idea de que el desarrollo del carácter viene determinado por las interacciones entre un gen básico y modificadores de genes fue experimentalmente confirmada por Koltsov, S. S. Chetverikov, Timofeev-Ressovskii, N. K. Belyaev, P. F. Rokitskii, D. D. Romanov, E. I. Balkashina, A. N. Promptov y S. R. Tsarapkin. Quedó establecido que cada gen influye en todos los caracteres del organismo y que cada carácter depende del genotipo común.

A iniciativa de Koltsov, se empezó a trabajar en la regulación del sexo en el gusano de seda. Muy pronto el espécimen se convirtió en objeto favorito de experimentación de Astaurov. Tras identificar la partenogénesis artificial en esos organismos obtuvo tetraploides, capaces de reproducirse a lo largo de varias generaciones. Debemos a M. M. Zavadovskii, otro discípulo de Koltsov, la teoría genético-endocrina de la ontogénesis, cuyo principio básico viene a decir que, mientras los tejidos no se hallen abocados a convertirse en macho o hembra, optarán por un camino u otro según intervenga la hormona masculinizante de los testes o la hormona feminizante de los ovarios.

Merecen mención aparte Alexander Gavrilovich Gurwitsch y su contribución a la teoría de los campos morfogenéticos. De origen ucraniano, cursó medicina en Munich. Allí pasó por el laboratorio del Kupffer, el histólogo. En 1895, con veintiún años, publicó sus primeros resultados sobre la acción de diferentes sustancias químicas en la gastrulación de la rana, dando a conocer la exogastrulación inducida por litio.

En el dominio de los procesos morfogenéticos Gurwitsch se esfuerza por hallar un factor de ordenación supracelular. Introduce explícitamente la noción de "campo", que irá refinando hasta sentenciar: "El campo actúa sobre las moléculas. Crea y da respaldo en los sistemas vivos a una ordenación molecular específica. Esto significa, en nuestra opinión, una disposición espacial de las moléculas que no puede atribuirse a su estructura química o a estados de equilibrio forjados por enlaces químicos, fuerzas de van der Waals, etc. En consecuencia, la ordenación molecular es un fenómeno alejado del equilibrio... El campo es anisotrópico..., continuo y sucesivo."

La idea de campo prendió en Hans Spemann, alumno de Theodor Boveri y ganador del Nobel. En la historia de la embriología se le asocia

al “experimento del organizador”, que fue la herramienta dominante entre los años treinta y cincuenta. En plena primera guerra, rememora Peter E. Fässler en *Hans Spemann, 1869-1941. Experimentelle Forschung im Spannungsfeld von Empirie und Theorie*, se centró en la identificación y análisis de los tejidos con actividades inductoras del eje. Las manipulaciones embriológicas demostraron que las comunicaciones entre el mesodermo y el ectodermo se requerían para el desarrollo y formación de pautas del embrión normal. Además estos estudios identificaron centros de señalización especiales que “organizaban” el patrón a seguir por el embrión.

Spemann observaba que la capacidad de semiembriones de anfibios para producir duplicaciones cesaba al final de la gastrulación. Para averiguar si en esa fase las distintas partes del embrión se obligaban ya a tomar una trayectoria de desarrollo determinada, realizó el siguiente experimento. Trasplantó diversas partes de una gástrula donante precoz en diferentes sitios de un embrión receptor, que atravesaba idéntica fase. Si los implantes seguían una evolución autónoma, indicaríase que las células estaban ya comprometidas en una dirección dada. Pero si el implante adoptaba el sino del entorno receptor, las células en cuestión se hallaban todavía indeterminadas en esa fase.

En la fase precoz de gástrula, las partes destinadas a convertirse en placa neural podían intercambiarse libremente con epidermis futuras, y las células diferenciarse de acuerdo con su nuevo entorno. No estaban, pues, determinadas. Pero si se trasplantaban después de la gastrulación, cuando se hace ya visible la placa neural, las células se diferenciaban autónomamente en razón de su origen, y no de acuerdo con su nuevo entorno.

La única parte que se comportaba de una manera singular era el labio dorsal del blastoporo. Cuando Spemann trasplantó el labio dorsal del donante al costado del receptor en la fase temprana de gástrula, el trasplante no se diferenciaba de acuerdo con su nuevo entorno, sino que se invaginaba en el interior, formando un segundo tubo neural bajo el que se tendía un notocordio y dos filas de somites. Puesto que el labio del blastoporo era capaz de inducir la formación de un nuevo eje embrionario, el labio del blastoporo fue designado centro de organización u organizador.

Los tres últimos libros recogen treinta años de avances espectaculares en biología del desarrollo. *The Art of Genes* de Enrico Coen es el ramalazo deslumbrante de la imaginación. En *Master Control Genes in Development and Evolution* Walter J. Gehring pone el contrapunto de la fuerza de los hechos. Por fin, *Morphogenesis* refleja el estado de la cuestión a través de las ponencias presentadas en el postrer congreso de la Academia neoyorquina de Ciencias.

A través de una síntesis original de ciencia y arte, Coen conjuga la explicación de flores que echan pétalos en vez de estambres o pistilos con los cuadros de Magritte. Traza paralelismos entre la forma en que los genes responden al patrón de desarrollo de un organismo y la forma en que un artista responde a la pintura creada en el caballete. Se vale de esa comparación para apostillar que el organismo se forja a través de un diálogo interactivo en el que no existe una separación tajante entre plan y ejecución.

El desarrollo, señala, se parece más a un proceso creador, en el que cada etapa nueva interpreta y elabora la precedente, que a un proceso de fabricación. En los organismos, ese ayer es la selección natural operada a lo largo de millones de años. A diferencia del ingeniero, la evolución no produce nada de la nada. En una suerte de “bricolage”, con lo que ya existe la evolución transforma el sistema y le asigna una nueva función, o combina varios sistemas para producir otro más complejo.

En el bricolage distinguimos dos tipos de actividad. La primera, física, consiste en rebuscar y reunir las piezas; la segunda, asegurarse de que el cachibache funcionará. Las alteraciones, las mutaciones, deben localizarse en el ADN, en las sustituciones de bases, duplicaciones u otros. La segunda tarea, la de comprobación, se desarrolla en el organismo y en la población. El cambio adaptativo operado en el ADN sólo tiene eficacia si se transmite por herencia y se va imponiendo entre la población.

Gehring, ligado para siempre al complejo homeótico, rinde un recuerdo a la labor de quienes pusieron los cimientos y posibilitaron el descubrimiento de los genes maestros de control. En pocos lugares hallará el lector una reivindicación más acertada de Miescher.

¿Qué son los mutantes homeóticos? El término *homeosis* se remonta a los *Materials for the Study*



Nikolai Konstantinovich Koltsov (1872-1940)



Boris Lvovich Astaurov (1904-1974)

of Variation, Treated with Especial Regard to Discontinuities in the Origin of Species, que William Bateson publicó en 1894. Subdividía éste las variaciones que conducían a la formación de nuevas especies en merísticas y sustantivas. Las variaciones merísticas eran los cambios geométricos o numéricos; por ejemplo pétalos supernumerarios. Las atribuía a causas físicas. Eran sustantivas las variaciones que implicaban otros cambios, de color por ejemplo. Les asignaba una causa química.

Los cambios en número se producían por adición o por sustracción. Pensemos en el número de segmentos de *Peripatus*, cuya cifra varía entre 29 y 34. Pero también un elemento estructural podría transformarse en otro; verbigracia, la modificación de las antenas de un insecto en una pata o el ojo de un crustáceo en una antena. Para este fenómeno Bateson propuso el nombre de homeosis, y lo definió vagamente como el cambio de algo en la verosimilitud de algo distinto.

La prueba definitiva del origen genético de determinadas transformaciones homeóticas se obtuvo con el aislamiento de mutantes homeóticos. El primer mutante homeótico fue hallado por Calvin Bridges en 1915. El mutante muestra una duplicación parcial del tórax; por eso se llamó *bithorax* (*bx*). La mutación transforma el tercer segmento torácico en el segundo. Esta mutación se convirtió en punto de arranque del análisis genético del *complejo bithorax* por Edward B. Lewis. En estos embriones todos los segmentos abdominales se transforman en el segundo segmento torácico. El examen de la función de los genes del complejo *bithorax* del tipo silvestre reveló varias propiedades del sistema: se requería un gen o una región cromosómica para cada segmento; los genes se disponían en el cromosoma en el mismo orden en que se expresaban a lo largo del eje anteroposterior del organismo, regla de la colinearidad que se aplicaría a otros organismos.

Los insectos suelen tener cuatro alas. Una excepción son los dípteros, con dos. *Drosophila* es un díptero. Las alas posteriores del tercer segmento torácico (T_3) se reducen a halterios. En las mutantes de cuatro alas, la inactivación de los genes *Ultrabithorax* (*Ubx*) del tercer segmento torácico conduce a la transformación de T_3 en T_2 y la conversión de los halterios en el segundo par de alas. Podemos, a la inversa, construir una mosca con cuatro halterios induciendo las mutaciones *Contrabithorax* (*Cbx*) o *Haltere mimic* (*Hm*). En cuanto se dispuso de técnicas de clonación se logró la del locus *bithorax*. Gehring optó por hacerlo con su gen homeótico favorito, el *Antennapedia*. Al final de las investigaciones se comprobó que el último exón de *Ultrabithorax* podía acometer una hibridación cruzada con los de *Antennapedia* y *fushi tarazu*: así nació la palabra y el concepto de homebox. Se trata de una secuencia de 180 pares de bases de un segmento de ADN que comparten, en un 75-77 por ciento, los tres genes mencionados.

El plan corporal del embrión se establece gradualmente mediante la subdivisión del mismo a partir de coordenadas espaciales aportadas por gradientes morfogenéticos, primero en grandes dominios que abarcan varios segmentos y, luego, en bandas de tamaño decreciente hasta que queda especificada cada célula. A partir de gradientes morfogenéticos, el plan corporal se subdivide primero por genes de intervalo en dominios amplios, luego por genes de regla par en unidades segmentariamente repetidas y, por fin, genes de polaridad del segmento en compartimentos (hemisegmentos).

La resonancia biomédica de esta investigación básica en embriología se hace patente en los trabajos presentados en *Morphogenesis*. Podemos detenernos en algunas ventanas abiertas. Del conocimiento de la morfogénesis saldrá la luz que necesitan los procesos inversos, degenerativos o patológicos. Sea el caso del epitelio pigmentario retiniano (EPR). Esta capa externa de la retina realiza funciones clave para la integridad de los fotorreceptores. Entre tales misiones, la de transporte de metabolitos y procesamiento de retinoides. Además de su pigmentación característica, el fenotipo del EPR está definido por propiedades morfológicas y moleculares adquiridas en el útero en humanos y en las dos primeras semanas posnatales en la rata. Una serie de cambios drásticos forma una capa de células precursoras. En las últimas etapas de la morfogénesis del EPR adquieren interés proteínas cuya alteración provoca enfermedades degenerativas.

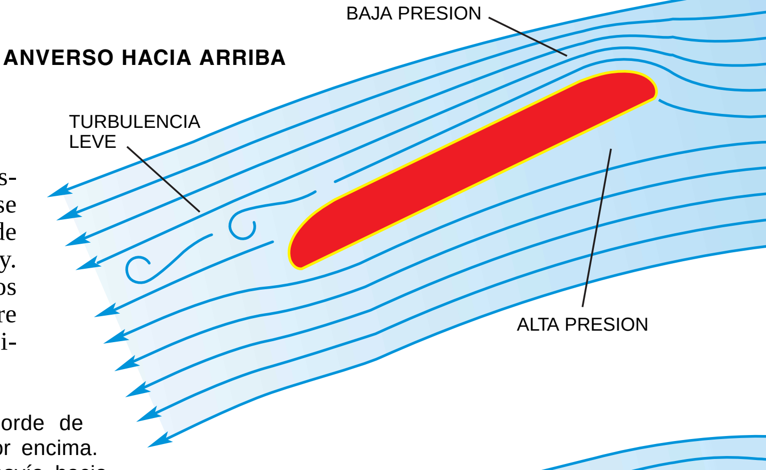
Otro ejemplo, la identificación de las vías moleculares comunes para la morfogénesis y la reparación esquelética. El desarrollo del esqueleto entraña una relación compleja entre programas de desarrollo y diferenciación celular. Importan, asimismo, la formación y remodelación de una matriz extracelular. Se desencadena una gavilla de sucesos parecidos durante la reparación del hueso en el adulto. Las células mesenquimáticas se agregan en la zona de la lesión, proliferan y se diferencian en respuesta a factores de crecimiento producidos por los tejidos dañados. Durante las últimas fases de reparación, la matriz acomete una extensa remodelación. La reparación del hueso en el adulto recapitula, en todo o en parte, el proceso de la formación fetal del hueso.

LUIS ALONSO

Louis A. Bloomfield

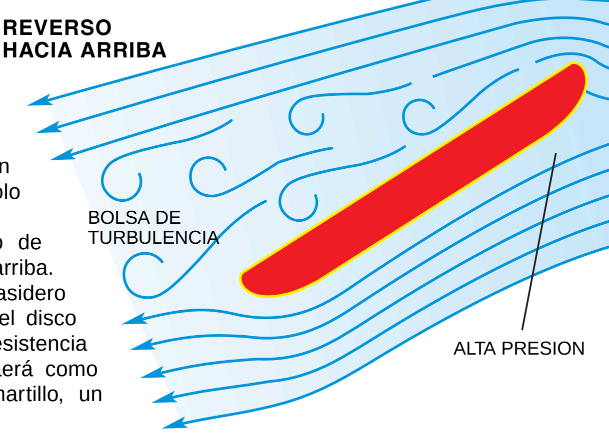
Discos voladores

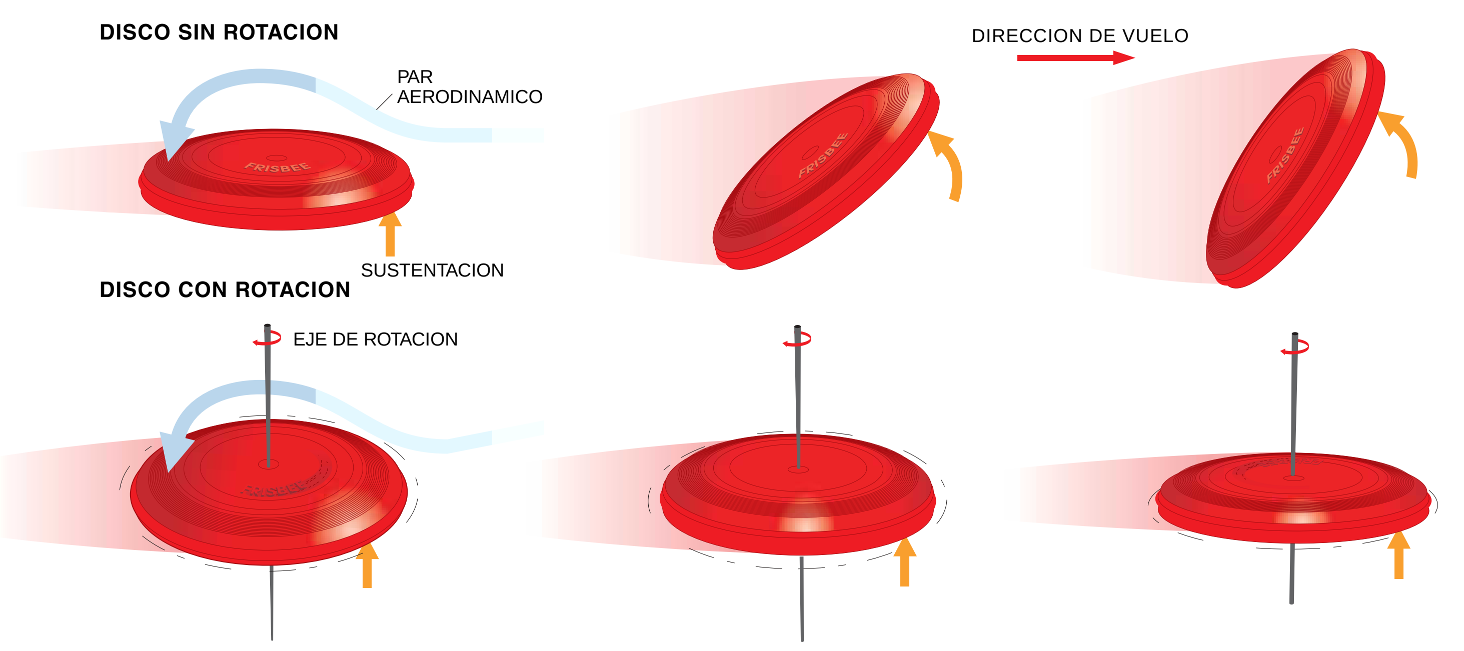
"Frisbee" es la marca registrada de un disco de plástico de cantos redondeados que los jugadores se lanzan entre sí. Recordemos al disco volador de hojalata, con una vejez de decenios, de la Frisbie Pie Company. Pero unos y otros discos vuelan por las mismas causas. Ambos son esencialmente alas rotatorias que se mantienen en el aire merced a la sustentación aerodinámica y a la estabilidad giroscópica.



VOLANDO HACIA ADELANTE el disco surca el aire con su borde de ataque. Mitad del aire pasa por debajo del disco, la otra mitad por encima. Como el borde de ataque está inclinado hacia arriba, el disco desvía hacia abajo la corriente de aire inferior. Así, cuando el "frisbee" empuja el aire hacia abajo, el aire empuja el disco hacia arriba, fuerza esta conocida como sustentación aerodinámica. La corriente de aire superior es asimismo desviada hacia abajo. Como todo fluido viscoso, el aire tiende a seguir el contorno de las superficies, aunque éstas sean curvas y se separen de la corriente de aire. La concavidad de la corriente superior está acompañada de una disminución importante en la presión del aire inmediatamente encima del disco, succionándolo hacia arriba.

Los límites de la capacidad de la corriente de aire para seguir el contorno de una superficie explican por qué un "frisbee" vuela tan mal con su reverso boca arriba. Cuando la corriente de aire superior intenta adaptarse al afilado contorno del asidero de un disco invertido, su propia inercia le separa de la superficie. Entonces, tras el disco se forma una bolsa de aire turbulento y se destruye la succión, aumentando la resistencia del aire. Cuando ésta haya agotado el impulso hacia adelante del disco, éste caerá como una piedra. Los jugadores pueden aprovechar ese efecto para apuntarse un martillo, un lanzamiento difícil de devolver.





LA ROTACION es crucial. Sin ella, hasta un disco volador bien nivelado caería como una hoja desprendida del árbol. ¿La causa? Las fuerzas aerodinámicas, que no están perfectamente centradas. Desde luego, la sustentación suele ser algo más intensa en la mitad delantera del disco, por lo que esa parte acostumbra alzarse, haciendo que el juguete cabecee. Un disco en rotación, empero, puede conservar su orientación durante largo rato dado que posee un momento cinético, lo cual cambia radicalmente el modo en que reacciona a los pares aerodinámicos. Un "frisbee" meticulosamente diseñado consigue que la sustentación actúe casi exactamente en su centro. El disco es más grueso en los bordes, con lo que se maximiza el momento cinético cuando gira. Y, además, las estrías de su cara superior crean una turbulencia microscópica en la capa de aire inmediatamente contigua al marbete. Por raro que parezca, esa turbulencia contribuye a mantener la corriente de aire superior adherida al disco, con lo que el recorrido de éste puede alargarse.

Seguiremos explorando los campos del conocimiento



AGUJEROS NEGROS SIN CARETA, por Jean-Pierre Lasota

Hasta hace poco disponíamos sólo de pruebas circunstanciales sobre la existencia de los agujeros negros. Podríamos tener una demostración directa entre manos: en determinados volúmenes del espacio, la energía desaparece sin dejar ni rastro.

NEURONAS PARA EL CEREBRO ADULTO, por Gerd Kempermann y Fred H. Gage

Contra lo predicado hasta ahora, el cerebro humano fabrica células nerviosas nuevas también en el adulto. ¿Puede conducirnos esta capacidad recién descubierta a idear mejores tratamientos de los trastornos neurológicos?

CUERDAS COSMICAS, por Alejandro Gangui y Patrick Peter

Fruto de la unión entre la física de las partículas elementales y la cosmología, las cuerdas conductoras podrían encerrar la clave del progreso de la astrofísica.

TSUNAMI, por Frank I. González

No es posible mitigar su furia terrible, pero las lecciones aprendidas de los desastres ocurridos en los últimos diez años, sumadas a los avances en el seguimiento de esas olas, nos ayudarán a salvar vidas.

CANGUROS ASESINOS Y OTROS MARSUPIALES SANGUINARIOS, por Stephen Wroe

No todos los mamíferos australianos eran tan encantadores como los koalas. La ferocidad de algunos iba a la par de su extraña constitución.

ADA Y LA PRIMERA COMPUTADORA, por Eugene Eric Kim y Betty Alexandra Toole

La colaboración entre Ada, condesa de Lovelace, y Charles Babbage, precursor de la computación automática, fructificó en un artículo histórico donde describía el modo de programar la primera computadora del mundo.

LOS ABORIGENES DE LAS ISLAS ANDAMAN, por Sita Venkateswar

Los nativos de un archipiélago próximo a la India son una estampa fascinante del mundo de los primitivos cazadores-recolectores. Pero, ¿cuánto tiempo permanecerá abierta esta ventana por la que aún podemos asomarnos un poco a nuestro más remoto pasado?

XML Y LA SEGUNDA GENERACION DE REDES, por Jon Bosak y Tim Bray

De la combinación del hipertexto con la red global surgió una revolución. Un nuevo ingrediente, el XML, podría culminar la tarea.

JUEGOS INFINITOS Y CONJUNTOS GRANDES, por Jean-Paul Delahaye

Relaciones insospechadas entre los juegos, los sistemas informáticos y la teoría axiomática de conjuntos implican a los cardinales grandes.

